



Incertitudes et mouvement dans le traitement des tumeurs pulmonaires : De la radiothérapie à l'hadronthérapie

Gauthier Bouilhol

► To cite this version:

Gauthier Bouilhol. Incertitudes et mouvement dans le traitement des tumeurs pulmonaires : De la radiothérapie à l'hadronthérapie. Imagerie médicale. INSA de Lyon, 2013. Français. NNT : 2013ISAL0131 . tel-01247469

HAL Id: tel-01247469

<https://theses.hal.science/tel-01247469>

Submitted on 4 Jan 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

présentée devant

L'Institut National des Sciences Appliquées de Lyon

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR

ÉCOLE DOCTORALE : ÉLECTRONIQUE, ÉLECTROTECHNIQUE, AUTOMATIQUE
FORMATION DOCTORALE : IMAGES ET SYSTÈMES

par

Gauthier Bouilhol

**Incertitudes et mouvement dans le traitement des tumeurs
pulmonaires : de la radiothérapie à l'hadronthérapie**

**Uncertainties and motion management in lung radiotherapy:
from photons to ions**

soutenue le

26 novembre 2013

Jury :

Dirk K.M. De Ruysscher	Professeur, UZ Leuven	Rapporteur
Dirk Verellen	Professeur, UZ Brussels	Rapporteur
Jacques Balosso	Professeur, CHU Grenoble	Examineur
Anne Laprie	Maître de conférence, ICR, Toulouse	Examinatrice
Joël Hérault	Physicien médical, CAL, Nice	Examineur
David Sarrut	Directeur de Recherche, CNRS	Directeur de thèse

Invitée :

Myriam Ayadi-Zahra Physicienne médicale, CLB, Lyon Co-encadrante

Remerciements

Quoi de plus motivant que d'intégrer l'équipe de recherche RIO/CREATIS du Centre Léon Bérard (CLB) pour réaliser les travaux de ce doctorat ? La diversité et le niveau des compétences de cette équipe en étroite collaboration avec un département de radiothérapie innovant et une équipe de physique médicale dynamique ont constitué un environnement de thèse idéal, tant scientifiquement qu'humainement. De plus, ces travaux n'auraient pas été possibles sans le soutien du Programme Régional de Recherche en Hadronthérapie associé au Centre Etoile.

Mes premières pensées vont donc à mes encadrants. Un grand merci à vous, Myriam et David, pour votre confiance, votre soutien et vos précieux conseils tout au long de cette thèse. Merci Myriam pour ta gentillesse et ton expertise clinique. Grâce à toi j'ai pu acquérir de nombreuses compétences en physique médicale, bien au-delà du sujet de thèse. Merci à toi David, pour ta disponibilité et pour la sérénité que tu as su instaurer. Simon, merci beaucoup pour ces discussions extrêmement enrichissantes et pour ta minutieuse relecture. Travailler avec vous a toujours été un plaisir.

Merci également à tous les membres du jury d'avoir accepté d'évaluer ce travail. Merci pour votre précieuse expertise, pour votre regard critique, et pour les échanges lors de la soutenance.

Merci à vous, Chantal et Claude, ainsi qu'à toute l'équipe de physique médicale du CLB, pour votre accueil chaleureux, votre aide et vos conseils. Merci Marie-Claude, Thierry et Antoine D. pour ces parties de badminton endiablées (vous vous êtes bien défendus !). Line, Julie, Antoine A., merci pour tout ce temps passé à tracer des contours.

Un grand merci à toute l'équipe des Algeco où bonne humeur, échanges et rigueur scientifique se côtoient quotidiennement. Joël, je te dois l'essentiel de mes connaissances du jeu de fléchettes, de Tetris... et de Linux. Merci Jef pour ton entrain et pour ces séances de lecture bibliographique sur les marges avec Joël, la base d'une grande partie de ce travail. Merci à vous Nabil, Vivien, Louise et Romulo, mes chers compagnons de bureau, pour vos conseils et votre soutien quotidien. Merci à toi Vivien pour ton aide en informatique, j'ai bien cru que tu soutiendrais avant moi ! Louise, merci pour ta gentillesse et pour les sorties VTT avec Bibi. Merci Sheeba pour ta bonne humeur et ta motivation. Merci à tous les collègues (Loïc, Marie V., Fabien, Marie F., Benoit...) d'avoir contribué au bon déroulement de ce doctorat.

Les difficultés rencontrées (surtout en fin thèse) ont également été surmontées grâce au soutien sans faille de personnes extérieures. Pour cela, un grand merci à toute l'équipe de physique de l'Institut Curie. Merci également à mes parents et à ma sœur pour n'avoir jamais douté. Merci Maman pour ta précieuse relecture. Gloria et Roumen, vous m'avez énormément aidé pendant toute cette dernière année. Enfin, mes dernières pensées vont à toi Christina. Toujours à l'écoute, tu as su m'encourager chaque fois que cela était nécessaire.

Résumé

Cette thèse porte sur la prise en compte des incertitudes et du mouvement dans le traitement des tumeurs pulmonaires en radiothérapie, que ce soit par photons, par protons ou par ions légers (hadronthérapie). Le travail vise à évaluer, du point de vue de la physique médicale, dans quelle mesure l'expérience des traitements modernes du cancer du poumon en radiothérapie par photons peut être appliquée à l'hadronthérapie. L'accent est mis sur les méthodes de prise en compte du mouvement dites "passives". Ces méthodes, ne nécessitant pas d'asservissement respiratoire pour la délivrance de la dose, sont moins lourdes à mettre en place, et limitent l'introduction de nouvelles sources d'incertitudes. Des contributions cliniques et méthodologiques sont proposées. Elles s'intéressent à différentes étapes du traitement en considérant que l'influence des incertitudes sur la qualité du traitement augmente considérablement en hadronthérapie. Cette "hypersensibilité" aux incertitudes provient à la fois de l'extrême précision du dépôt de dose (pic de Bragg), du mode de délivrance de la dose (faisceaux diffusés ou scannés), du type de balistique utilisée (faible nombre d'incidences) ainsi que de la sensibilité du dépôt de dose aux variations de densité.

Tout d'abord, l'imagerie tomodensitométrique (TDM) pour la planification des traitements doit faire l'objet d'une attention particulière dans le cas de tumeurs soumises aux mouvements respiratoires. En effet, c'est la première étape de la planification et les incertitudes qui y sont introduites se répercutent sur la totalité du traitement. Les paramètres d'acquisition doivent être adaptés à la respiration du patient pour limiter l'apparition d'artéfacts de mouvement. Les irrégularités du mouvement respiratoire peuvent aussi conduire à la formation d'artéfacts, en particulier dans le cas d'acquisitions TDM 4D. Nous avons évalué l'influence de la présence d'artéfacts de mouvements dans les images TDM sur la qualité de la planification. Nous avons également proposé des méthodologies et des recommandations pour l'optimisation des paramètres d'acquisition ainsi qu'un algorithme original de détection automatique des artéfacts dans les images TDM 4D.

L'une des principales sources d'incertitudes lors de la planification de traitements en radiothérapie concerne la délinéation des volumes cibles. En raison de la qualité d'image, de l'expérience et de l'appréciation du radiothérapeute, une incertitude existe quant aux limites du volume cible macroscopique (GTV). De plus, avec l'amélioration de la précision de la délivrance de la dose, cette incertitude prend de plus en plus d'importance. Les variabilités inter- et intra-observateurs de délinéation sont à prendre en compte mais la variabilité inter-observateur est prédominante. Dans le cas du cancer du poumon, la délinéation du volume cible interne (ITV) peut être réalisée sur différentes images grâce à

la tomodesitométrie 4D. Nous avons évalué la variabilité inter-observateur de délinéation du GTV et de l'ITV via une méthode originale permettant de l'intégrer dans le calcul des marges de sécurité. L'image de projection des intensités maximales (MIP), éventuellement optimisée, s'est avérée être un bon compromis entre le temps nécessaire à la délinéation de l'ITV et la minimisation de la variabilité inter-observateur.

Certains types de traitements requièrent une précision particulièrement élevée dans la délivrance de la dose, comme la radiothérapie par photons en conditions stéréotaxiques extra-crâniennes ou l'hadronthérapie de manière générale. La réduction des incertitudes dues au mouvement respiratoire peut alors être réalisée en associant au système de contention une compression abdominale afin de limiter l'amplitude du mouvement respiratoire. Nous avons proposé une étude visant à évaluer l'impact de l'utilisation d'un tel système en fonction de la localisation dans le poumon. Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence un gain substantiel en termes d'épargne dosimétrique du tissu pulmonaire sain en radiothérapie par photons. Cependant, la réduction significative de l'amplitude du mouvement tumoral dans certaines régions du poumon représente un avantage certain en hadronthérapie. En effet, l'amplitude des variations de densité sur le chemin du faisceau se retrouve réduite. Dans le cas de faisceaux scannés, le recours à une méthode "passive" de compensation des hétérogénéités de la dose dues au mouvement, appelée re-balayage, peut alors s'avérer efficace.

La planification de la dose sur l'ITV implique une irradiation importante des tissus sains sur la trajectoire de la tumeur. Compte tenu de la pénombre du faisceau, des différentes incertitudes géométriques, et du mouvement de la tumeur, l'ITV surestime le volume cible nécessaire à l'obtention d'une couverture dosimétrique correcte de la tumeur. En radiothérapie par photons, une stratégie consiste à irradier la tumeur dans sa position moyenne pondérée dans le temps, appelée *mid-position*, et à considérer le mouvement respiratoire comme une incertitude sur cette position. Des marges de sécurité sont alors définies à l'aide de la recette de van Herk afin de prendre en compte toutes les incertitudes, y compris le mouvement respiratoire. Les marges sont réduites par rapport à une stratégie ITV tout en conservant une couverture dosimétrique correcte. L'image de *mid-position* est calculée à partir de recalages déformables des images TDM 4D.

Une partie du travail de la thèse a consisté à participer à l'élaboration d'une étude clinique visant à comparer les deux stratégies, ITV et *mid-position*. Elle permettra notamment d'évaluer la faisabilité de la mise en œuvre de la stratégie *mid-position*, d'évaluer un algorithme de recalage déformable en conditions cliniques, et d'identifier les patients pour lesquels la toxicité peut être réduite grâce à la réduction des marges de sécurité. La mise en place de cet essai clinique est décrite en détail.

Le formalisme de calcul des marges proposé par van Herk suppose une densité de probabilité gaussienne de la combinaison des différentes erreurs. Cette supposition est acceptable tant qu'aucune des erreurs avec une distribution non-gaussienne n'exerce une influence significativement plus grande que les autres. Dans la plupart des cas, le mouvement respiratoire a une distribution de probabilité non-gaussienne et asymétrique, pouvant invalider la recette pour des mouvements tumoraux fortement asymétriques et de grande amplitude. Nous avons proposé un modèle numérique afin de prendre en compte l'asymétrie de la distribution de probabilité du mouvement respiratoire dans le calcul des marges.

Enfin, la prise en compte du mouvement respiratoire en hadronthérapie par des marges de sécurité doit faire l'objet de considérations spécifiques en plus de celles décrites dans les paragraphes précédents. La planification de traitements utilise un faible nombre d'incidences afin de profiter de la précision du dépôt de dose selon un profil de Bragg. Les

variations de densité que subit chaque faisceau sont différentes et la pénombre de la dose n'est pas la même dans toutes les directions. Il est donc nécessaire de définir des marges spécifiques à chaque faisceau, séparément dans chaque direction relative à chaque faisceau. Dans une dernière partie, la définition des marges de sécurité pour prendre en compte le mouvement respiratoire de manière optimale est discutée.

Summary

This PhD thesis focuses on the uncertainties and motion management in lung radiation therapy and particle therapy. The present work aims at evaluating to what extent modern lung radiation therapy techniques can be applied to particle therapy from a medical physics point of view. Passive motion management techniques are considered. They consist in delivering the dose without any respiratory beam monitoring which may be difficult to set up or may introduce additional uncertainties. Clinical and methodological contributions about different treatment steps are proposed, keeping in mind that the influence of uncertainties on the treatment quality is considerably increased in particle therapy. This sensitivity to uncertainties comes from the accuracy of the dose deposit (Bragg peak), the beam delivery mode (passive scattering or active scanning), the beam arrangement (few beams) and the dose deposit sensitivity to density variations.

First of all, computed tomography (CT) images for treatment planning must be carefully acquired in the presence of respiration-induced tumor motion. This is the first treatment planning step and uncertainties introduced here will impact the entire treatment course. Acquisition parameters have to be adjusted according to the patient's respiration in order to limit the occurrence of motion artifacts. Variations in the respiratory pattern can also induce motion artifacts, particularly in 4D-CT acquisitions. We assessed the impact of motion artifacts on the quality of treatment planning. We also proposed methodologies and recommendations about the optimization of 4D-CT acquisition parameters and an original method for automated motion artifact detection in 4D-CT images.

Target delineation introduces one of the main source of uncertainties during radiation therapy treatment planning. Uncertainties concerning the gross tumor volume (GTV) boundaries arise because of the image quality and the physician's interpretation and training. Moreover, these uncertainties become of an increasing importance given the constant improvement of the dose delivery accuracy. Intra- and inter-observer delineation variations must be taken into account but the inter-observer ones are larger. In lung cancer, the internal target volume (ITV) can be delineated using various images produced by 4D-CT acquisitions. We quantified inter-observer variations in the delineation of the GTV and the ITV using an original method in order to incorporate them in margin calculation. The 4D maximum intensity projection (MIP) image was found to be a good compromise between the delineation time of the ITV and the minimization of inter-observer variations, and is expected to be a better one if optimized.

An extremely accurate dose delivery is required for some treatments such as stereotactic body radiation therapy or particle therapy. Reduction of motion uncertainties can be achieved by combining an abdominal pressure device with the immobilization system to reduce the amplitude of respiratory motion. We proposed a study to evaluate the usefulness of such a device according to the tumor location within the lung. No substantial gain was observed in terms of lung sparing in photon stereotactic body radiation therapy. However, tumor motion was significantly reduced in some lung areas. This reduction could be advantageous in particle therapy because density variations along the beam path are also reduced. Thus, in the case of active scanning beam delivery, the compensation of motion-induced dose inhomogeneities is likely to be efficiently achieved by a passive method called re-scanning.

Delivering the dose to the ITV implies an important exposure of healthy tissues along the tumor trajectory. Given the dose penumbra, the various geometrical uncertainties, and the periodic tumor motion, the ITV overestimates the volume to be irradiated to obtain a correct tumor coverage. An alternative strategy consists in irradiating the tumor in its time-averaged mean position, the mid-position, and in considering respiratory motion as an ordinary uncertainty about this position. Safety margins are calculated using the van Herk recipe to take into account all uncertainties, including respiratory motion. Margins are reduced compared with an ITV-based strategy while maintaining a correct tumor coverage. The mid-position image is computed from multiple deformable registrations between the 4D-CT phases.

One part of the work consisted in participating in the implementation of a clinical trial in photon radiation therapy to compare the two strategies, ITV and mid-position. This study will allow to evaluate the feasibility of the implementation of the mid-position strategy, to evaluate a deformable registration algorithm in clinical conditions, and to identify patients for whom toxicity can be lowered thanks to the margin reduction. The design of this study is detailed.

In the margin recipe proposed by van Herk, a Gaussian distribution of all combined errors is assumed. This is an acceptable assumption as long as none of the errors with a non-Gaussian distribution has a significantly higher influence than the other ones. In most cases, respiratory motion has an asymmetric non-Gaussian distribution and the assumption may not be valid for strongly asymmetric tumor motions with a large amplitude. We proposed a numerical population-based model to incorporate asymmetry and non-Gaussianity of respiratory motion in margin calculation.

Finally, when taking respiratory motion into account in particle therapy with safety margins, one must consider various parameters. Treatment plans are often composed of only a few beams in order to take advantage of the localized dose deposit (Bragg peak). Different density variations are encountered by each beam and the dose penumbra is not the same in all directions. Consequently, beam-specific margins must be defined, separately in each beam-related direction. The last part is dedicated to a discussion on the defining of safety margins in order to optimally take into account respiratory motion.

Table des matières

Sigles et acronymes	13
1 Introduction : contexte scientifique et médical	15
1.1 Le cancer du poumon	16
1.1.1 Épidémiologie	16
1.1.2 Classification	17
1.1.3 Histologie et traitement	18
1.2 La radiothérapie	18
1.2.1 Les rayonnements utilisés	19
1.2.2 Les modes de délivrance de la dose	20
1.2.3 Bref historique	22
1.2.4 Volumes et marges de sécurité en radiothérapie externe	24
1.2.5 Les étapes du traitement	25
1.3 La problématique du mouvement respiratoire	26
1.4 Les stratégies de traitement	27
1.4.1 Les stratégies de compensation du mouvement	27
1.4.2 Les stratégies de limitation du mouvement	29
1.4.3 Marges adaptées	31
1.5 Rationnel de la thèse	31
1.5.1 Organisation du manuscrit	31
Bibliographie	33
2 Acquisition d'images TDM en présence de mouvements respiratoires	51
2.1 Introduction	52
2.1.1 La tomodensitométrie	52
2.1.2 Cas du mouvement respiratoire	62
2.1.3 La tomodensitométrie 4D	63
2.1.4 Les artefacts de mouvement	66
2.2 Contributions	69
2.2.1 Optimisation des paramètres d'acquisition 3D	69
2.2.2 Optimisation des paramètres d'acquisition 4D	79
2.2.3 Détection automatique des artefacts de mouvements	87
2.3 Conclusion du chapitre	95
Bibliographie	96

3	Estimation de la variabilité inter-observateur de délinéation	105
3.1	Introduction	106
3.1.1	Quantification des variations de délinéation	107
3.2	Contribution	112
3.2.1	Introduction	112
3.2.2	Matériel et méthodes	113
3.2.3	Résultats	121
3.2.4	Discussion	124
3.3	Conclusion du chapitre	130
	Bibliographie	132
4	Évaluation de la compression abdominale	141
4.1	Introduction	142
4.1.1	La radiothérapie en conditions stéréotaxiques extra-crâniennes	142
4.1.2	La compression abdominale	144
4.2	Contribution	145
4.2.1	Résumé de l'article	145
4.3	Conclusion du chapitre	155
	Bibliographie	155
5	Mouvement respiratoire et marges de sécurité	161
5.1	Introduction	162
5.1.1	Les erreurs	162
5.1.2	Les marges de sécurité	163
5.1.3	Prise en compte du mouvement respiratoire	167
5.1.4	Autres erreurs	168
5.2	Contributions	169
5.2.1	Implémentation clinique de la stratégie "mid-position"	169
5.2.2	Prise en compte de l'asymétrie du mouvement respiratoire	180
5.3	Conclusion du chapitre	191
	Bibliographie	192
6	Spécificités de l'hadronthérapie	199
6.1	Introduction	200
6.2	Influence de la respiration	200
6.3	Marges de sécurité	204
6.4	Discussion	207
6.5	Conclusion	208
	Bibliographie	210
	Conclusion et perspectives	217
	Bibliographie personnelle	221
	Annexes	225

Sigles et acronymes

ICRU commission internationale des unités et mesures des rayonnements

GTV volume tumoral macroscopique

CTV volume cible anatomoclinique

ITV volume cible interne

IM marge interne

PTV volume cible prévisionnel

SM marge de positionnement

BTv volume cible biologique

PRV volumes à risque prévisionnels

OAR organes à risque

TDM tomodensitométrie

IDS index de dose scanographique

IDSP index de dose scanographique pondéré

IDSV index de dose scanographique volumique

PDL produit dose*longueur

IRSN Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire

MIP projection des intensités maximales

mIP projection des intensités minimales

TPS système de planification de traitements

DFOV champ de vue de reconstruction

SFOV champ de vue d'acquisition

HDV histogrammes dose-volume

TCP probabilité de contrôle tumoral

NTCP probabilité de complication aux tissus sains

CBNPC cancer bronchique non à petites cellules

CBPC cancer bronchique à petites cellules

SBRT radiothérapie en conditions stéréotaxiques extra-crâniennes

CBCT tomographe à géométrie conique

TEP tomographie par émission de positons

CD	coefficient Dice
CJ	coefficient Jaccard
IC	indice de concordance
PSLHD	distance locale de Hausdorff entre un point et une surface
BLD	distance locale bidirectionnelle
IRM	imagerie par résonance magnétique
EBR	efficacité biologique relative
RTC	radiothérapie conformationnelle
MLC	collimateur multilames
IMRT	radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité
IMAT	arcthérapie avec modulation d'intensité
IGRT	radiothérapie guidée par l'image
EGRT	radiothérapie guidée par l'émission
ART	radiothérapie adaptative
IMPT	hadronthérapie avec modulation d'intensité
SOBP	pic de Bragg étalé
TEL	transfert d'énergie linéique
PS	diffusion passive
PBS	balayage actif
SS	simple diffusion
DS	double diffusion
US	balayage uniforme
HFJV	ventilation oscillatoire à haute fréquence
WEPL	parcours équivalent dans l'eau
FDP	fonction de densité de probabilité

Introduction : contexte scientifique et médical

Sommaire

1.1	Le cancer du poumon	16
1.1.1	Épidémiologie	16
1.1.2	Classification	17
1.1.3	Histologie et traitement	18
1.2	La radiothérapie	18
1.2.1	Les rayonnements utilisés	19
1.2.2	Les modes de délivrance de la dose	20
1.2.3	Bref historique	22
1.2.4	Volumes et marges de sécurité en radiothérapie externe	24
1.2.5	Les étapes du traitement	25
1.3	La problématique du mouvement respiratoire	26
1.4	Les stratégies de traitement	27
1.4.1	Les stratégies de compensation du mouvement	27
1.4.1.1	L'irradiation dans une fenêtre temporelle	28
1.4.1.2	Le suivi en temps réel	29
1.4.2	Les stratégies de limitation du mouvement	29
1.4.2.1	Le blocage respiratoire	30
1.4.2.2	La compression abdominale	30
1.4.2.3	La ventilation oscillatoire à haute fréquence	30
1.4.3	Marges adaptées	31
1.4.3.1	Planification probabiliste	31
1.5	Rationnel de la thèse	31
1.5.1	Organisation du manuscrit	31
	Bibliographie	33

1.1 Le cancer du poumon

1.1.1 Épidémiologie

Le cancer du poumon ou cancer bronchique était une maladie rare jusqu'au début du XX^e siècle. Il est aujourd'hui le second cancer le plus fréquent (derrière le cancer de la prostate chez l'homme et le cancer du sein chez la femme) et représente la première cause de mortalité par cancer dans le monde avec des taux de survie à cinq ans ne dépassant pas 5 à 10% [Boyle & Levin 2008]. La Figure 1.1 illustre l'évolution de la mortalité de différents cancers entre 1950 et 2006 en France chez l'homme et la femme.

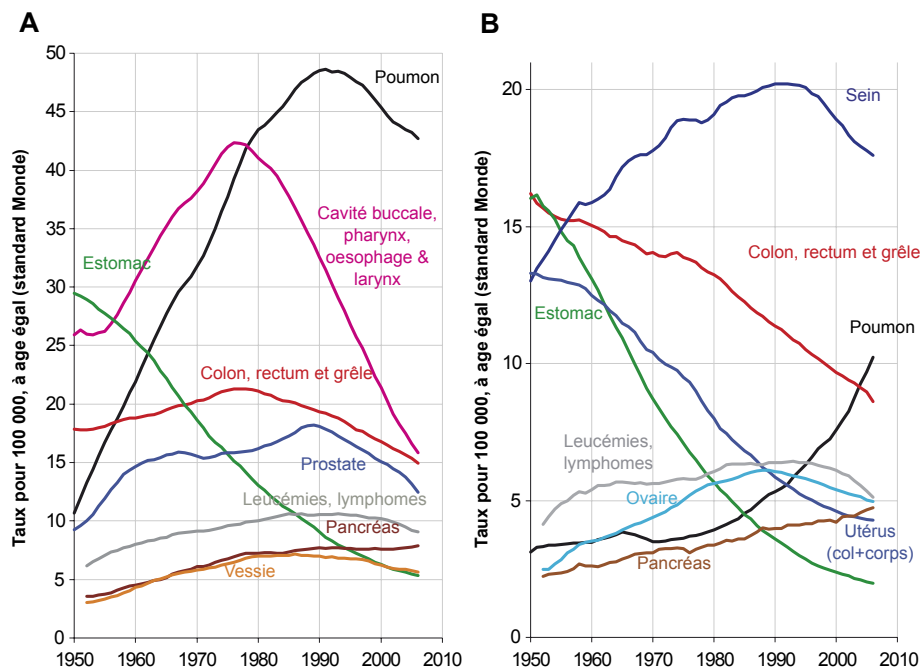


FIGURE 1.1 – Évolution de la mortalité des cancers les plus fréquents en France (A) chez l'homme et (B) chez la femme [Guérin *et al.* 2009].

L'effet carcinogène du tabagisme a été démontré dans les années 1950 et l'on estime qu'il est responsable de plus de 80% des cancers bronchiques (et 30% de tous les cancers). Un lien peut ainsi être établi entre l'explosion du nombre de cancers pulmonaires au XX^e siècle et la popularisation de la cigarette à la fin du XIX^e siècle et pendant la première guerre mondiale. La mortalité du cancer du poumon est aujourd'hui en baisse chez l'homme dans les pays occidentaux depuis les années 1990, probablement grâce aux campagnes de prévention, au dépistage et aux progrès des traitements. En revanche, elle est en augmentation chez la femme suite à l'augmentation de la consommation depuis les années 1970 [Boyle & Levin 2008, Guérin *et al.* 2009, Siegel *et al.* 2013]. Le risque de cancer pulmonaire est au moins dix fois plus élevé chez les fumeurs que chez les personnes n'ayant jamais fumé. Ce risque global dépend cependant de plusieurs facteurs tels que la consommation moyenne, la durée de tabagisme, le temps depuis l'arrêt du tabagisme, l'âge au commencement du tabagisme, le type de produits tabagiques consommés ou le mode d'inhalation. La durée de tabagisme reste le facteur dominant [Boyle & Levin 2008].

Parmi les autres causes de cancer bronchique l'on trouve essentiellement l'exposition aux rayonnements ionisants (radon, radiothérapie), à l'amiante, aux fumées de combustion (dont le tabagisme passif) et d'autres maladies inflammatoires chroniques des poumons (tuberculose, bronchite, emphysème) [Boyle & Levin 2008].

1.1.2 Classification

Les cancers peuvent être classés et regroupés en stades selon les critères TNM¹ relatifs à la taille de la tumeur (T), à l'envahissement ganglionnaire (N) et au caractère métastatique de la maladie (M). Le Tableau 1.1 détaille ces critères et le Tableau 1.2 définit les stades correspondants pour le cancer du poumon.

Critère	Description
TX	Tumeur primaire non évaluable ou non détectée par radiologie ou bronchoscopie, mais prouvée par cytologie bronchique.
T0	Pas de tumeur primaire prouvée.
Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
T1	Tumeur de moins de 3 cm (T1a si ≤ 2 cm, T1b sinon) d'une bronche lobaire ou d'une voie aérienne plus distale, entourée par le parenchyme pulmonaire ou la plèvre.
T2	Tumeur de 3 cm à 7 cm (T2a si ≤ 5 cm, T2b sinon) ou avec l'une de ces caractéristiques : - envahissement de la bronche principale (distance de la carène ≥ 2 cm), - présence d'atélectasie ou pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare mais n'intéressant pas tout un poumon, - envahissement de la plèvre viscérale.
T3	Tumeur de plus de 7 cm ou avec l'une des caractéristiques suivantes : - tumeur de la bronche principale (distance de la carène < 2 cm), - présence d'atélectasie ou pneumopathie obstructive de tout un poumon, - extension à la paroi thoracique, au diaphragme, au nerf phrénique, à la plèvre médiastinale, ou au péricarde pariétal, - présence de nodule(s) satellite(s) dans le même lobe.
T4	Tumeur de taille quelconque avec atteinte du médiastin, du cœur, des grands vaisseaux, de la trachée, du nerf laryngé récurrent, de l'œsophage, du corps vertébral, de la carène ou présence de nodule(s) satellite(s) dans un autre lobe homolatéral.
NX	Envahissement ganglionnaire non évaluable.
N0	Pas d'envahissement des ganglions régionaux.
N1	Atteinte(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) péri-bronchique(s) et/ou homolatérale(s) hilare(s) y compris une extension directe à partir de la tumeur primitive.
N2	Adénopathie(s) régionale(s) médiastinale(s) homolatérale(s) et/ou sous-carénaire(s).
N3	Atteinte(s) ganglionnaire(s) médiastinale(s) controlatérale(s), hilare(s) controlatérale(s), scalénique(s) homo- ou controlatérale(s) ou sus-claviculaire(s).
M0	Pas de métastases distantes.
M1	Présence de métastases distantes. M1a : présence de nodule(s) satellite(s) dans un lobe controlatéral ou tumeurs avec épanchement pleural ou péricardique malin. M1b : métastases distantes.

TABLEAU 1.1 – Classification TNM des cancers bronchiques [Lababede et al. 2011].

Stade	Description
Carcinome occulte	TxN0M0
0	TisN0M0
IA	T1N0M0
IB	T2aN0M0
IIA	T(1-2a)N1M0, T2bN0M0
IIB	T2bN1M0, T3N0M0
IIIA	T3N1M0, T(1-3)N2M0, T4N(0-1)M0
IIIB	T4N2M0, T(1-4)N3M0
IV	tout T, tout N, M1

TABLEAU 1.2 – Définition des stades des cancers bronchiques [Lababede et al. 2011].

1. En anglais : Tumor Nodes Metastasis

1.1.3 Histologie et traitement

On peut schématiquement opposer deux familles histologiques de cancers bronchiques :

- **Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)** : Il représente environ 80% des cancers pulmonaires et regroupe les adénocarcinomes (40% des CBNPC), les carcinomes épidermoïdes (40% des CBNPC) et les carcinomes à grandes cellules (20% des CBNPC). Dans les dernières décennies, la proportion de carcinomes épidermoïdes a diminué au profit de celle des adénocarcinomes en raison de l'évolution de la composition des produits tabagiques ou de l'utilisation de filtres. Le traitement de choix est la chirurgie lorsque cela est possible (25% des cas). La radiothérapie et la chimiothérapie (éventuellement en association), constituent une alternative pour les patients déclarés inopérables [Sirzén *et al.* 2003].
- **Le cancer bronchique à petites cellules (CBPC)** : Il constitue les 20% restants. Ce type histologique présente une forte sensibilité à la chimiothérapie et la radiothérapie est efficace dans le traitement des formes localisées [Sirzén *et al.* 2003].

De nos jours, plus de 40% des patients atteints d'un cancer bronchique reçoivent une radiothérapie [Delaney *et al.* 2003, Delaney *et al.* 2005].

1.2 La radiothérapie

La radiothérapie consiste à délivrer des doses de rayonnements ionisants à la tumeur afin de la stériliser tout en minimisant l'exposition des tissus sains [Coutard 1934]. En radiothérapie, la dose désigne une quantité d'énergie absorbée par unité de masse, elle est exprimée en Gray (Gy). Selon le mode de délivrance de la dose, on distingue trois types de traitements en radiothérapie :

- **La radiothérapie externe** : Elle consiste en une irradiation transcutanée selon plusieurs incidences afin de concentrer le dépôt d'énergie au niveau de la tumeur et minimiser la dose aux organes environnants.
- **La curiethérapie** : Des sources radioactives sont placées au contact ou à l'intérieur de la tumeur, de manière temporaire ou permanente.
- **La radiothérapie métabolique** : Le principe consiste à administrer au patient un radiopharmaceutique composé d'un vecteur métabolisé préférentiellement par la tumeur et d'un radio-isotope permettant de traiter la zone de fixation du produit.

Quelques applications de curiethérapie endobronchique (utilisant les bronches comme voie d'accès à la tumeur) existent mais la majorité des traitements du cancer pulmonaire sont réalisés en radiothérapie externe. Dans cette thèse, nous nous intéresserons uniquement à la radiothérapie externe. La délivrance de la dose est fractionnée afin de maximiser l'index thérapeutique grâce à l'effet différentiel. Ce dernier traduit le fait que le fractionnement de la dose laisse le temps aux tissus sains de récupérer entre les séances alors que les tissus tumoraux sont moins efficaces pour réparer les dommages. Le schéma classique de fractionnement est de 2 Gy par séance, 5 jours par semaine. Des traitements hypofractionnés comportant moins de 5 fractions sont également réalisés pour des stades précoces et ont montré une efficacité supérieure au cours des dernières années.

1.2.1 Les rayonnements utilisés

Différents types de rayonnements sont aujourd'hui disponibles en radiothérapie externe du cancer du poumon. Les rayons X sont très largement utilisés car ils sont de nos jours facilement produits à des énergies, des débits et des coûts compatibles avec les contraintes d'un service hospitalier. L'utilisation de protons ou d'ions légers (essentiellement les ions carbone) est également envisageable. On parle alors d'hadronthérapie. Bien qu'ils soient moins répandus que les rayons X en raison d'équipements encore lourds et onéreux, d'importants efforts sont faits pour le développement de ces techniques. En effet, les protons comme les ions carbone présentent un important avantage balistique par rapport aux rayons X grâce à un rendement en profondeur en forme de pic de Bragg [Bortfeld 1997] (voir Figure 1.2(a)). La position du pic est ajustable en modulant l'énergie du faisceau et la combinaison de plusieurs pics permet de former un pic de Bragg étalé (SOBP)² afin de maximiser la dose déposée dans le volume cible (voir Figure 1.2(b)).

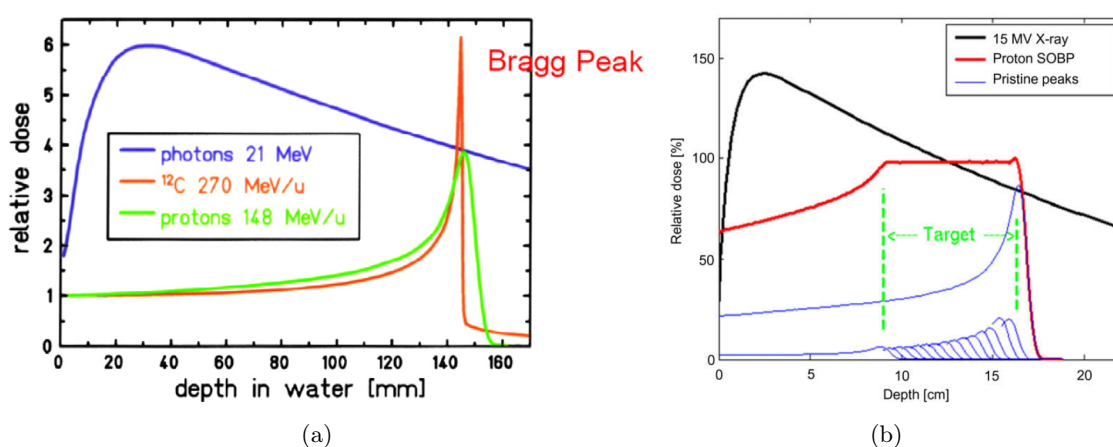


FIGURE 1.2 – Comparaison des rendements en profondeur des rayons X, des protons et des ions carbone : (a) le pic de Bragg [Fokas et al. 2009], (b) le pic de Bragg étalé obtenu par superposition de plusieurs pics de Bragg élémentaires [Suit et al. 2010].

Les faisceaux d'ions carbone présentent aussi l'avantage d'une pénombre latérale plus faible que les faisceaux de protons (voir Figure 1.3(a)). Les protons ne présentent d'ailleurs pas de réel avantage par rapport aux photons de ce point de vue (voir Figure 1.3(b)). De plus, les ions carbone ont une efficacité biologique relative (EBR)³ pouvant dépasser 3 (environ 1,1 pour les protons). L'EBR des ions carbone varie fortement en fonction du transfert d'énergie linéique (TEL)⁴, et donc de l'énergie et de la profondeur dans les tissus (augmentation très importante en fin de parcours). Par conséquent, afin de délivrer une dose biologique homogène dans le volume cible, il est nécessaire de moduler la dose physique déposée en fonction de la profondeur (voir Figure 1.4). Cependant, des incertitudes existent sur la détermination de l'EBR car elle dépend d'autres facteurs tels que le fractionnement de la dose ou le type de cellules irradiées. Comme illustré dans la Figure 1.4, cela se traduit par des erreurs sur la dose biologique délivrée. Un inconvénient des ions carbone par rapport aux protons concerne la présence d'une queue de fragmentation après le pic de Bragg, irradiant légèrement les structures en aval de la cible (voir Figure 1.2(a)) [Suit et al. 2010].

2. En anglais : spread-out Bragg peak

3. Rapport entre la dose d'un rayonnement de référence (rayons X) et de la dose d'un rayonnement d'intérêt produisant le même effet biologique.

4. Décrit la quantité d'énergie transférée au milieu par une particule chargée, par unité de longueur. Dans le cas des photons, la grandeur utilisée est le coefficient d'absorption.

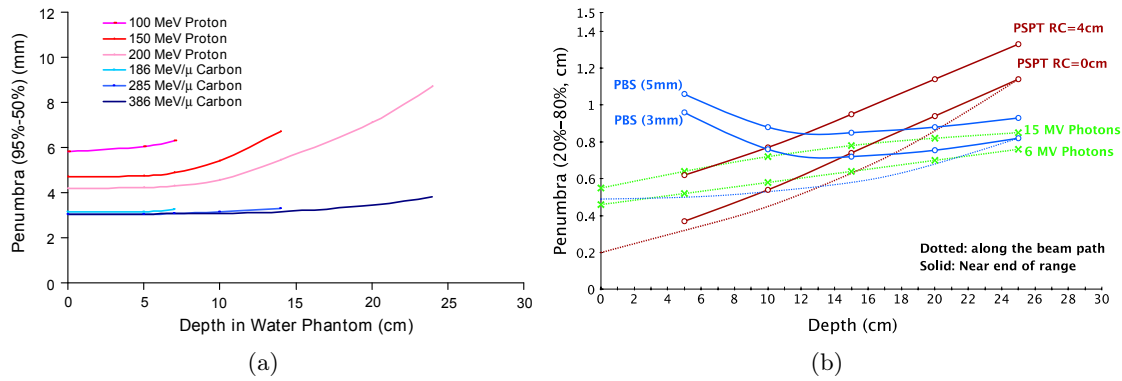


FIGURE 1.3 – Illustration des différences entre les ions carbone, les protons et les photons en termes de pénombre latérale. (a) Comparaison de la largeur de la pénombre latérale entre les ions carbone et les protons en fonction de la profondeur pour différentes énergies et parcours (environ 7 cm, 14 cm et 24 cm) [Suit et al. 2010]. (b) Comparaison de la largeur de la pénombre latérale entre les protons et les photons en fonction de la profondeur [Engelsman et al. 2013]. Abréviations : PBS = pencil beam scanning, PSPT = passively scattered proton therapy.

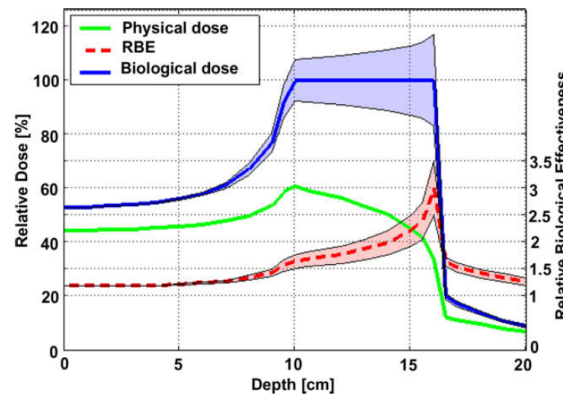


FIGURE 1.4 – Illustration de la variation de l'EBR des ions carbone en fonction de la profondeur (prise en compte en modulant la dose physique déposée en fonction de la profondeur) et illustration de l'impact des erreurs sur la détermination de l'EBR pour une valeur maximale supposée de 3 [Suit et al. 2010].

1.2.2 Les modes de délivrance de la dose

Il existe aujourd'hui deux principaux modes de délivrance de la dose dans un volume [Paganetti & Bortfeld 2005] :

- **La diffusion passive (PS)**⁵ : Utilisé en radiothérapie par rayons X comme en hadronthérapie, ce mode consiste à mettre en forme le faisceau de traitement avant l'entrée dans le patient. Des épaisseurs de matériaux diffusants sont interposées sur la trajectoire du faisceau afin d'augmenter sa section et éventuellement homogénéiser sa fluence [Koehler et al. 1977]. En hadronthérapie on parle de simple diffusion (SS)⁶ (suffisante pour des petits champs) et double diffusion (DS)⁷ (nécessaire pour des grands champs) ; l'énergie du faisceau est également modulée afin de créer un SOBP au niveau du volume cible. En radiothérapie par rayons X comme en hadronthérapie, la collimation est réalisée en faisant passer le faisceau au travers d'une forte épaisseur

5. En anglais : passive scattering

6. En anglais : single scattering

7. En anglais : double scattering

de matériau absorbant ayant la forme du volume cible vu par le faisceau. Enfin, en hadronthérapie, un compensateur est placé juste avant le patient. Ce dernier est usiné de façon à assurer la conformation distale du dépôt de dose (voir Figure 1.5).

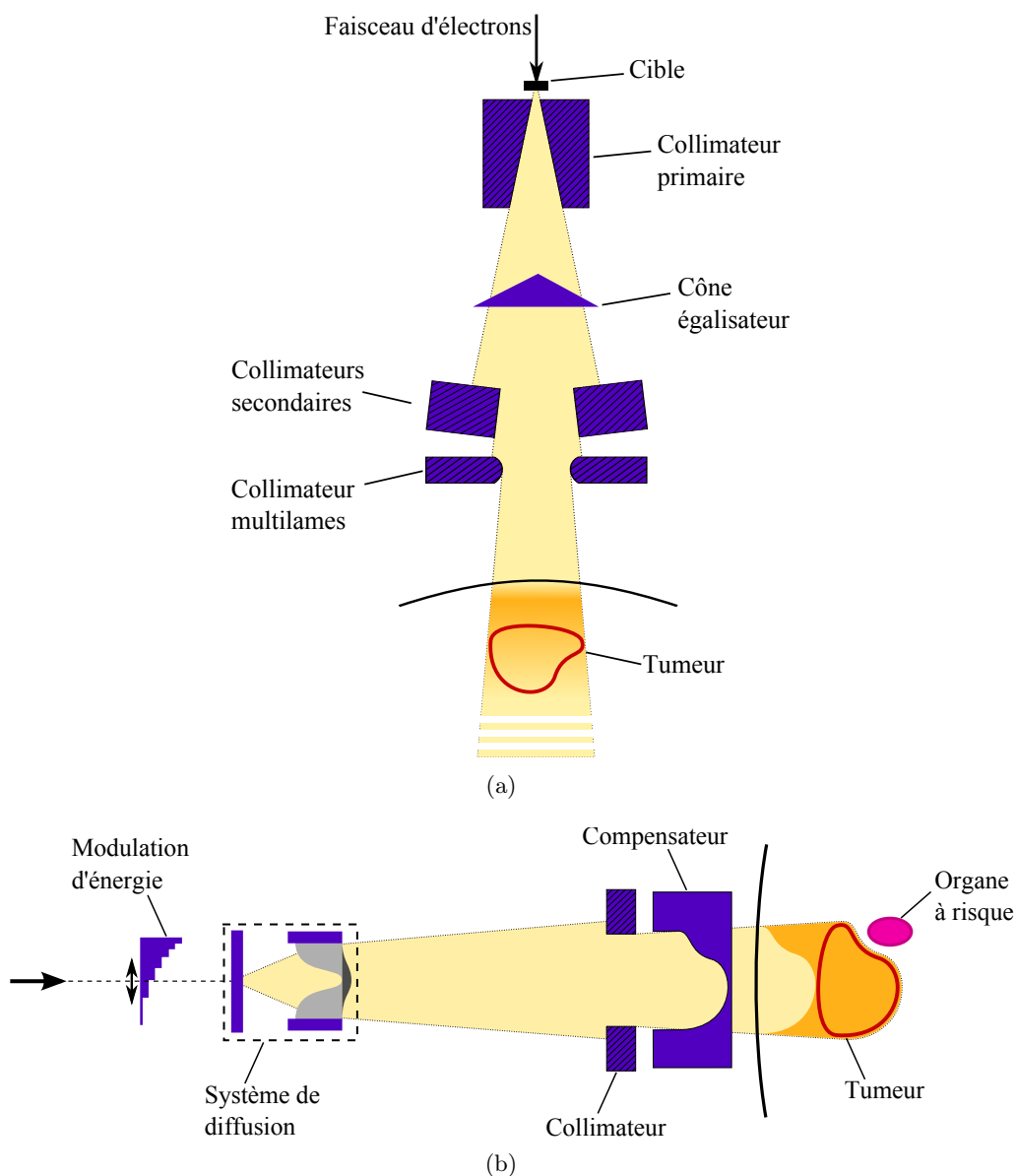


FIGURE 1.5 – Illustration du principe de délivrance de la dose par diffusion passive en (a) radiothérapie par rayons X et (b) hadronthérapie.

- **Le balayage actif (PBS)**⁸ : En hadronthérapie, la diffusion passive présente certains inconvénients. Tout d'abord, la présence de nombreux éléments sur la trajectoire du faisceau pour le mettre en forme engendre la production d'une quantité importante de neutrons de contamination [Brenner & Hall 2008]. De plus, chaque faisceau de chaque patient nécessite la confection d'un collimateur et d'un compensateur, ce qui représente un temps de préparation et des coûts de fonctionnement importants. Enfin, la conformation distale de la dose réalisée avec la diffusion passive implique une irradiation importante des tissus en amont du volume cible (voir Figure 1.5(b)).

8. En anglais : pencil beam scanning

Face à ces limitations est apparu le PBS. Ce mode de délivrance consiste à dévier un fin faisceau à l'aide d'aimants pour balayer le volume cible [Blattmann *et al.* 1990]. La modulation de l'énergie du faisceau permet quant à elle d'effectuer le balayage en profondeur afin d'obtenir une conformation de la dose au volume cible dans toutes les directions (voir Figure 1.6). Il existe trois modes de balayage : le balayage discret par spot intermittent⁹, le balayage discret par spot permanent¹⁰ et le balayage continu¹¹. Étant donné les avantages fournis par le PBS, l'essentiel des développements actuels en hadronthérapie concerne ce mode de délivrance.

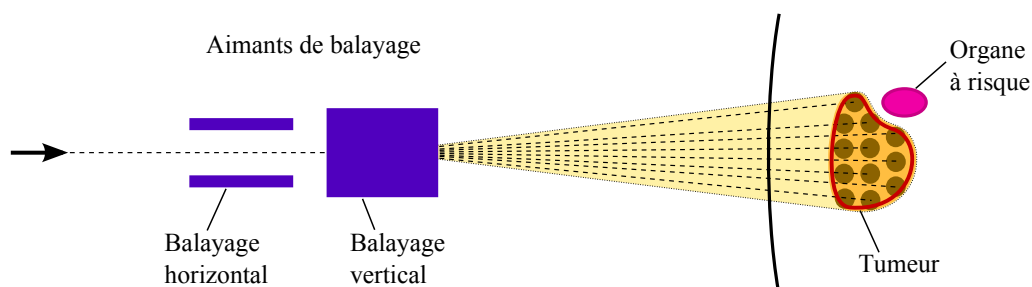


FIGURE 1.6 – Illustration du mode de délivrance de la dose par balayage actif.

Il existe également un mode de délivrance hybride consistant à utiliser un faisceau légèrement diffusé et dévié pour balayer le volume cible [Fujitaka *et al.* 2009]. Ce mode appelé balayage uniforme (US)¹² requiert également un collimateur et un compensateur mais moins de matériau diffusant. Il permet ainsi de réaliser des champs plus grands qu'en PS, d'atteindre des cibles plus profondes, d'améliorer la pénombre latérale ainsi que la chute de dose après le SOBP, et de réduire la production de neutrons de contamination.

Enfin, l'association d'un collimateur multilames (MLC) au mode de délivrance par diffusion passive¹³ permet d'éviter l'utilisation d'un collimateur spécifiques à chaque faisceau tout en se rapprochant d'une distribution de dose obtenue par balayage actif, notamment en amont du volume cible [Mori *et al.* 2011].

1.2.3 Bref historique

Suite à la découverte des rayons X par Wilhelm C. Röntgen en 1895 [Röntgen 1896], seulement quelques mois ont suffi pour voir la première tentative de traitement d'un cancer (estomac) par les "rayons Roentgen", en 1896 [Despeignes 1896]. Parallèlement, Becquerel découvrait la radioactivité naturelle (1896), suivi de Pierre et Marie Curie qui isolèrent le radium (1898), ouvrant la voie aux premières applications de curiethérapie [Thariat *et al.* 2013].

Jusque dans les années 1950, des tubes à rayons X de 50 à 200 kilovolts (kV) étaient la principale source de rayons X utilisée pour les traitements de radiothérapie externe. L'essentiel des indications étaient des tumeurs superficielles. L'efficacité restait limitée pour des tumeurs profondes en raison des toxicités cutanées prohibitives associées à l'utilisation de rayons X de faible énergie.

9. En anglais : discret spot scanning

10. En anglais : raster scanning

11. En anglais : dynamic spot scanning

12. En anglais : uniform scanning ou wobbling

13. En anglais : layer-stacking

L'utilisation de rayonnements photoniques de haute énergie en radiothérapie est devenue envisageable avec la découverte de la radioactivité artificielle en 1934 par Irène et Frédéric Joliot-Curie [Curie & Joliot 1934]. Ainsi, les premiers traitements utilisant les rayons γ du cobalt 60 (énergies : 1,17 et 1,33 MeV) ont vu le jour au début des années 1950. Cette période marque également l'apparition des accélérateurs linéaires médicaux, permettant de produire des faisceaux de rayons X de 4 à 25 megavolts (MV). Ils permettent également de produire des faisceaux d'électrons pour le traitement de tumeurs peu profondes. Face à la polyvalence des accélérateurs linéaires ainsi que pour des questions de radioprotection, l'utilisation du cobalt 60 a progressivement diminuée. Le cobalt 60 a aujourd'hui quasiment disparu des services de radiothérapie dans les pays industrialisés à l'exception de la radiothérapie stéréotaxique intracrânienne (Gammaknife).

Tirer partie des avantages balistiques des protons en radiothérapie a été envisagé dès 1946 par Robert R. Wilson suite à l'invention du cyclotron en 1929 par Ernest O. Lawrence [Wilson 1946]. C'est en 1954 que les premiers traitements de protonthérapie sont réalisés à Berkeley (USA). L'idée d'utiliser des ions plus lourds, présentant une EBR plus élevée, a rapidement suivi. Ainsi, les premiers traitements avec des particules α ont été réalisés à partir de 1957 et c'est en 1975 que l'utilisation d'ions carbone a vu le jour, toujours à Berkeley. Les ions carbone sont aujourd'hui les particules les plus utilisées (autres que les protons) en hadronthérapie et le premier centre entièrement conçu pour le traitement par ions carbone a été construit à Chiba au Japon en 1994. L'hadronthérapie représente aujourd'hui une faible proportion des traitements par radiothérapie. Elle n'a pas connu le même essor que la radiothérapie par rayons X en raison du coût des installations, en particuliers pour les ions carbone. Cependant, d'importants efforts sont réalisés depuis le début des années 2000 pour le développement de l'hadronthérapie afin de pouvoir mieux traiter des tumeurs difficilement contrôlables en radiothérapie par rayons X. On compte aujourd'hui 36 installations de protonthérapie et 6 installations d'hadronthérapie par ions carbone à travers le monde [Jermann 2013].

Enfin, la dernière révolution en radiothérapie est apparue avec l'utilisation des ordinateurs au début des années 1970 [Dutreix 1972]. Avec les ordinateurs sont apparus les premiers systèmes de planification de traitements ainsi que la simulation basée sur les images tomodensitométriques. L'introduction du MLC¹⁴ a ensuite permis une conformation tri-dimensionnelle de la dose au volume cible, on parle alors de radiothérapie conformationnelle (RTC) [Mohan 1995]. La réalisation de distributions de dose plus complexes (concaves) a été rendue possible avec la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (IMRT)¹⁵ [Group 2001] puis, plus récemment, l'arthérapie avec modulation d'intensité (IMAT)¹⁶ [Yu & Tang 2011], grâce à la planification inverse. En hadronthérapie, l'utilisation de faisceaux scannés couplés à la planification inverse, comme en hadronthérapie avec modulation d'intensité (IMPT)¹⁷, permet aujourd'hui d'atteindre un niveau de conformation de la dose et une épargne des tissus sains jamais atteints [Miller 1995, Lomax 1999]. La radiothérapie guidée par l'image (IGRT)¹⁸ [Bucci *et al.* 2005, Ling *et al.* 2006, Verellen *et al.* 2008] et la radiothérapie adaptative (ART)¹⁹ [Yan *et al.* 1997] font également partie des dernières évolutions en radiothérapie.

14. En anglais : multileaf collimator

15. En anglais : intensity modulated radiation therapy

16. En anglais : intensity modulated arctherapy

17. En anglais : intensity modulated particle therapy

18. En anglais : image-guided radiation therapy

19. En anglais : adaptive radiation therapy

1.2.4 Volumes et marges de sécurité en radiothérapie externe

La radiothérapie externe implique une définition rigoureuse des volumes d'intérêt mis en jeu lors de la délivrance de la dose. De plus, des marges de sécurité doivent être ajoutées à ces volumes afin de prendre en compte les différentes incertitudes liées au traitement, comme par exemple celles liées au positionnement du patient, au mouvement des organes ou à la délinéation²⁰ des volumes. Dans l'objectif d'établir un vocabulaire standardisé, la commission internationale des unités et mesures des rayonnements (ICRU)²¹ a publié des recommandations au travers de différents rapports [ICRU 1978, ICRU 1993, ICRU 1999, ICRU 2010]. Les principaux volumes sont ainsi définis (voir Figure 1.7) :

- **Le volume tumoral macroscopique (GTV)**²² : Il correspond au volume lésionnel mesurable, palpable ou visible avec les techniques d'imagerie actuelles, du fait d'une concentration élevée de cellules tumorales.
- **Le volume cible anatomoclinique (CTV)**²³ : Il permet de prendre en compte les extensions microscopiques de la maladie. Le CTV résulte de l'addition d'une marge autour du GTV, en fonction du type histologique de la maladie et déterminée par des études anatomo-pathologiques.
- **Le volume cible interne (ITV)**²⁴ : Afin de prendre en compte les éventuels mouvements physiologiques et déformations du CTV, une marge interne (IM)²⁵ peut être ajoutée pour définir l'ITV. Ce concept est particulièrement important dans le cas de tumeurs soumises au mouvement respiratoire.
- **Le volume cible prévisionnel (PTV)**²⁶ : L'ensemble des incertitudes géométriques est pris en compte par l'ajout d'une marge autour du CTV pour former le PTV. Cette marge résulte de la combinaison d'une marge de positionnement (SM)²⁷ avec l'IM.
- **Les organes à risque (OAR)**²⁸ : Ce sont les tissus sains présents dans le champ d'irradiation et dont la sensibilité est susceptible de limiter les possibilités de délivrance de la dose au niveau des volumes cibles.
- **Les volumes à risque prévisionnels (PRV)**²⁹ : De la même manière que pour les volumes cibles, un volume prévisionnel est défini pour les OAR, tenant compte des incertitudes de traitement.

20. Le terme *contourage* est également souvent employé.

21. En Anglais : international commission on radiation units and measurements

22. En Anglais : gross tumor volume

23. En Anglais : clinical target volume

24. En Anglais : internal target volume

25. En Anglais : internal margin

26. En Anglais : planning target volume

27. En Anglais : setup margin

28. En Anglais : organs at risk

29. En Anglais : planning organ at risk volumes

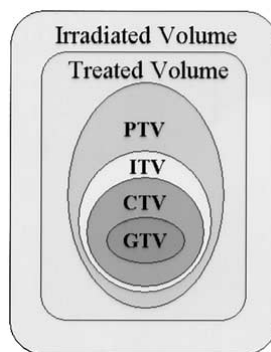


FIGURE 1.7 – Représentation schématique des volumes cibles en radiothérapie externe [Purdy 2004].

1.2.5 Les étapes du traitement

Les traitements modernes de radiothérapie comportent deux grandes étapes :

- **La préparation ou planification :** Cette étape commence par l'acquisition des données anatomiques du patient en position de traitement par tomodensitométrie (TDM) comme illustré dans la Figure 1.8(a) (voir chapitre 2). Le patient est généralement installé dans un système de contention adapté à la localisation et à la précision requise pour le positionnement. Les données anatomiques peuvent être complétées par d'autres données anatomiques issues par exemple de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) en fonction de la localisation et éventuellement de données fonctionnelles comme celles de la tomographie par émission de positons (TEP). Le radiothérapeute procède ensuite à la délinéation du GTV sur l'image TDM en s'appuyant éventuellement sur les données anatomiques et fonctionnelles supplémentaires. Les OAR sont également délinéés sur l'image TDM. Des marges sont ensuite ajoutées au volume cible pour passer du GTV au CTV puis au PTV (voir Figure 1.8(b)), et éventuellement aux OAR pour former les PRV. Le physicien médical optimise ensuite la balistique de traitement afin de respecter la prescription du médecin tout en épargnant au maximum les tissus sains. Cette étape est réalisée à l'aide d'un système de planification de traitements (TPS) permettant de calculer la distribution de dose prévisionnelle sur les images TDM (voir Figure 1.8(c)). L'algorithme utilisé pour le calcul de dose a donc un rôle primordial sur la qualité de la planification. Il doit reproduire de manière fidèle la distribution de dose réelle et dans le cas d'irradiations thoraciques, il doit être capable de prendre en compte les hétérogénéités [Ayadi 2007, Aarup *et al.* 2009].

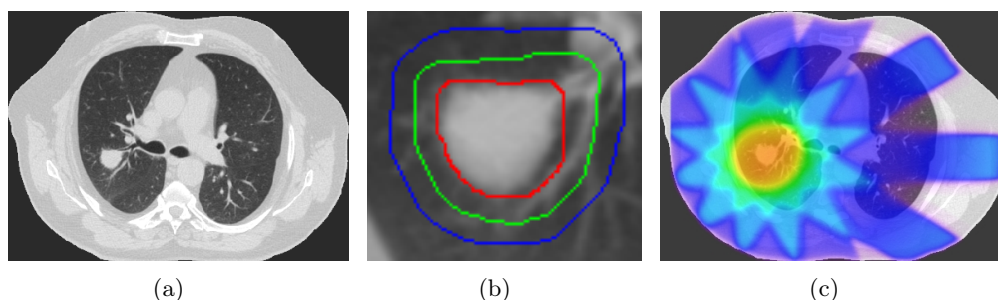


FIGURE 1.8 – Les étapes de la planification de traitement en radiothérapie : (a) acquisition des données anatomiques, (b) délinéation (en rouge) du GTV puis expansion des marges pour obtenir (en vert) le CTV et (en bleu) le PTV, (c) optimisation de la balistique de traitement.

- **La délivrance de la dose :** A chaque séance de traitement, l'objectif est de repositionner le patient sur la table de traitement de la même manière que lors de l'acquisition TDM pour la planification. Cela permet de s'assurer que la configuration de l'irradiation reste conforme à ce qui avait été prévu lors de la planification. Le repositionnement est alors réalisé en alignant des marques à la peau (ou le système de contention) avec les lasers de la salle de traitement. Le repositionnement peut finalement être affiné grâce à des systèmes d'imagerie dans la salle de traitement tels que des projections X 2D (kV ou MV), la tomographie classique (CT ou MVCT), la tomographie à géométrie conique (CBCT), l'acquisition surfacique ou encore l'imagerie par ultrasons.

1.3 La problématique du mouvement respiratoire

La respiration consiste en une succession de contractions et décontractions du diaphragme et des muscles inter-costaux (voir Figure 1.9), conduisant à des mouvements des structures du thorax et de l'abdomen [Wade 1954], et donc aussi à un mouvement tumoral [Xi *et al.* 2009, Shirato *et al.* 2004, Hallman *et al.* 2012]. Dans le cas de tumeurs pulmonaires, ce mouvement peut dépasser 2 cm d'amplitude pour des tumeurs situées dans un lobe inférieur et la direction principale du déplacement est généralement la direction tête-pieds. Un mouvement d'hystérésis³⁰ est aussi fréquemment observé. Ce dernier peut dépasser 2 mm [Seppenwoolde *et al.* 2002, Mageras *et al.* 2004, Guckenberger *et al.* 2007b, Mori *et al.* 2007, Liu *et al.* 2007, Sonke *et al.* 2008, Boldea *et al.* 2008, Bissonnette *et al.* 2009, Pepin *et al.* 2010].

De plus, le mouvement respiratoire présente des irrégularités inter- et intra-séances en amplitude, en phase, et sur la position des phases extrêmes. Une dérive progressive de la position moyenne de la tumeur par rapport aux structures osseuses a aussi pu être observée. Les causes de ce phénomène appelé *baseline shift* ne sont pas très bien connues mais il est possible que le remplissage gastrique, l'état de stress ou les caractéristiques du battement cardiaque soient à l'origine de cette dérive. [Purdie *et al.* 2007, Guckenberger *et al.* 2007a, Guckenberger *et al.* 2007b, Sonke *et al.* 2008, Coolens *et al.* 2008, Bissonnette *et al.* 2009, Guckenberger *et al.* 2009, Rit *et al.* 2012, James *et al.* 2012, Clements *et al.* 2013].

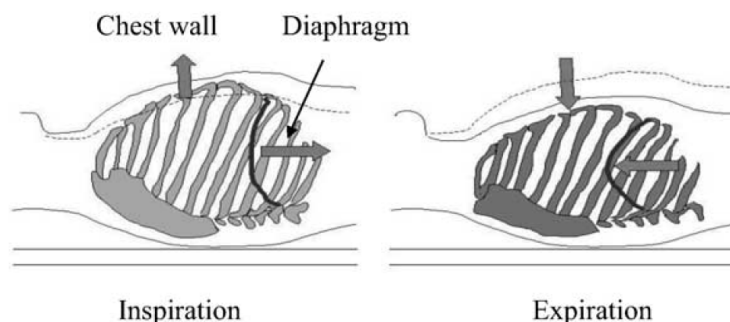


FIGURE 1.9 – Le mécanisme de la respiration dirigé par le diaphragme et les muscles inter-costaux [Shirato *et al.* 2004].

30. La tumeur n'emprunte pas le même chemin dans la phase d'expiration que dans la phase d'inspiration

En radiothérapie, les mouvements respiratoires se traduisent par des incertitudes, que ce soit lors de la planification ou de l'exécution du traitement. Se pose alors la question suivante :

Quelle zone irradier afin de couvrir correctement la tumeur en mouvement tout en épargnant au maximum les tissus sains ?

1.4 Les stratégies de traitement

Afin de répondre à la question posée par la problématique du mouvement respiratoire, différentes stratégies de traitement ont été développées, que ce soit en radiothérapie par rayons X [Langen & Jones 2001, Jiang 2006, Keall *et al.* 2006, Verellen *et al.* 2010, Korreman 2012, Guckenberger *et al.* 2012, Giraud & Houle 2013] ou en hadronthérapie [Rietzel & Bert 2010, Knopf *et al.* 2010, Bert & Durante 2011]. Trois familles de stratégies sont distinguées : les stratégies de compensation du mouvement respiratoire, les stratégies de limitation du mouvement respiratoire et la définition de marges adaptées.

1.4.1 Les stratégies de compensation du mouvement

Ces stratégies visent à compenser les effets du mouvement respiratoire en asservissant la délivrance de la dose à la respiration du patient alors que ce dernier respire librement.

La principale difficulté concerne l'observation du mouvement de la tumeur pendant le traitement. Différentes méthodes ont été développées :

- **L'observation directe** : Dans certains cas, l'observation directe du mouvement de la tumeur est possible grâce à des séquences fluoroscopiques kV [Murphy 2004, Fassi *et al.* 2011, Yang *et al.* 2012, Fassi *et al.* 2012]. Toutefois, l'observation continue du mouvement par fluoroscopie kV conduit à une exposition supplémentaire importante du patient. Le développement récent de systèmes hybrides composés d'un accélérateur médical couplé à l'IRM peut permettre un suivi continu du mouvement de la tumeur sans irradiation supplémentaire [Cervino *et al.* 2011, Crijns *et al.* 2012, Yun *et al.* 2013], de même que le suivi du mouvement tumoral par imagerie portale grâce au faisceau de traitement [Rottmann *et al.* 2013]. La radiothérapie guidée par l'émission (EGRT)³¹ (suivi de l'émission de positons après injection de radio-traceur) pourrait également permettre un suivi du mouvement de la tumeur à l'aide d'un accélérateur médical couplé à système de détection d'émission de positons [Xu *et al.* 2006, Chamberland *et al.* 2011, Fan *et al.* 2013].
- **L'observation de marqueurs implantés** : Lorsque la cible n'est pas directement visible, des marqueurs radio-opaques peuvent être implantés au sein ou à proximité de la lésion [Shirato *et al.* 2000a, Chen *et al.* 2001, Murphy 2004, Korreman *et al.* 2006, Wiersma *et al.* 2009, Yan *et al.* 2012], induisant cependant un risque de pneumothorax [Kothary *et al.* 2009, Bhagat *et al.* 2010]. Afin d'éviter l'exposition due à la fluoroscopie, le suivi de transpondeurs électromagnétiques implantés a aussi été développé [Seiler *et al.* 2000, Balter *et al.* 2005, Smith *et al.* 2009, Wu *et al.* 2012].

31. En anglais : emission guided radiation therapy

- **L’observation de substituts³² internes** : Le suivi du mouvement du diaphragme [Mageras *et al.* 2001, Spoelstra *et al.* 2009, Cerviño *et al.* 2009, Cerviño *et al.* 2010] ou des variations d’intensité [Berbeco *et al.* 2005a, Cui *et al.* 2007, Li *et al.* 2009, Lin *et al.* 2009, McNair *et al.* 2012] dans les images fluoroscopiques comme substituts internes du mouvement tumoral peut également être réalisé [Grezes-Besset 2011]. Il est aussi envisageable de suivre le mouvement de structures abdominales par ultrasons [Davies *et al.* 1994, Hsu *et al.* 2005, Bell *et al.* 2012, Zhong *et al.* 2013].
- **L’observation de substituts externes** : Pour palier les problèmes évoqués précédemment (cible non visible, risque de pneumothorax, irradiation supplémentaire), le suivi continu de manière non irradiante (optique ou mécanique) de paramètres externes comme substituts du mouvement tumoral est également possible par spirométrie [Zhang *et al.* 2003] ou par mesure du déplacement abdominal [Ahn *et al.* 2004, Tsunashima *et al.* 2004, Chi *et al.* 2006, Ionascu *et al.* 2007, Glide-Hurst *et al.* 2011, Schaerer *et al.* 2012].

Le suivi de substituts internes ou externes pendant le traitement nécessite d’avoir préalablement établi un modèle de corrélation entre le mouvement observé et le mouvement tumoral. De plus, l’instabilité de cette corrélation au cours du traitement, en particulier dans le cas de lésions soumises à la respiration [Liang *et al.* 1995, Bruce 1996], introduit des incertitudes supplémentaires qui peuvent être réduites par un ajustement régulier du modèle [Schweikard *et al.* 2000, Ozhasoglu & Murphy 2002, Hoisak *et al.* 2004, Hoisak *et al.* 2006, Wu *et al.* 2008, Cho *et al.* 2010, Cho *et al.* 2012, Ren *et al.* 2012].

Grâce aux différentes méthodes de suivi du mouvement respiratoire décrites ci-dessus, deux stratégies ont été développées : l’irradiation dans une fenêtre temporelle et le suivi en temps réel.

1.4.1.1 L’irradiation dans une fenêtre temporelle

Cette technique appelée *gating*³³ consiste à irradier la tumeur durant une portion restreinte du cycle respiratoire. Cette portion ou fenêtre³⁴ est définie soit selon l’amplitude du mouvement, soit selon la phase. Elle est choisie telle que le mouvement est moindre (généralement en fin d’expiration) ou lorsque le volume pulmonaire est maximal pour mieux épargner les tissus sains (en fin d’inspiration). Le *gating* a été appliqué à la radiothérapie par rayons X [Ohara *et al.* 1989, Kubo & Hill 1996, Shirato *et al.* 2000b, Mageras *et al.* 2001, Vedam *et al.* 2001, Hara *et al.* 2002, Zhang *et al.* 2003, Mageras & Yorke 2004, Tsunashima *et al.* 2004, Berbeco *et al.* 2005b, Berbeco *et al.* 2005a, Dietrich *et al.* 2005, Engelsman *et al.* 2005, Berbeco *et al.* 2006, Giraud *et al.* 2006, Korreman *et al.* 2006, Li *et al.* 2006, Shirato *et al.* 2006, Willoughby *et al.* 2006] ainsi qu’à l’hadronthérapie [Minohara *et al.* 2000, Koto *et al.* 2004, Miyamoto *et al.* 2007, Hata *et al.* 2007, Lu *et al.* 2007, Mori *et al.* 2008, Mori *et al.* 2010, Furukawa *et al.* 2010, Mori *et al.* 2011].

32. En anglais : surrogate

33. Dénomination anglaise adoptée internationalement

34. En anglais : gate

L'avantage d'une irradiation durant une portion restreinte du cycle respiratoire est la réduction du volume d'irradiation [Keall *et al.* 2002, Engelsman *et al.* 2005]. Cependant les irrégularités de la respiration associées aux incertitudes sur la localisation de la tumeur en temps réel limitent la réduction des marges [Berbeco *et al.* 2005b, Korreman *et al.* 2008, Nishioka *et al.* 2008, Wolthaus *et al.* 2008, Pepin *et al.* 2011]. De plus, le fait de traiter la lésion sur une portion restreinte du cycle respiratoire allonge le temps de traitement [Guckenberger *et al.* 2011], et cela peut être accompagné d'une augmentation des variations intra-séances de la respiration et du positionnement du patient.

1.4.1.2 Le suivi en temps réel

Cette stratégie appelée *tracking*³⁵ regroupe les techniques de suivi tumoral en temps réel pendant l'irradiation. La position du faisceau par rapport au patient est adaptée en fonction du mouvement de la tumeur. En radiothérapie par rayons X, le suivi peut être réalisé de différentes manières [Murphy 2004, Menten *et al.* 2012, Shirato *et al.* 2012] : à l'aide d'un MLC dynamique [Keall *et al.* 2001, Keall 2004, Keall *et al.* 2005, Lu *et al.* 2009, Smith *et al.* 2009, Zimmerman *et al.* 2009, Roland *et al.* 2010, Poulsen *et al.* 2010a, Poulsen *et al.* 2010b, Cho *et al.* 2011, Krauss *et al.* 2012, Wu *et al.* 2012, Yun *et al.* 2013], d'un accélérateur fixé à un bras robotisé [Adler *et al.* 1997, Schweikard *et al.* 2000, Collins *et al.* 2007, Ozhasoglu *et al.* 2008, Collins *et al.* 2009, Bibault *et al.* 2012], d'un accélérateur à tête pivotante [Kamino *et al.* 2006, Depuydt *et al.* 2013], ou avec une table de traitement mobile [D'Souza *et al.* 2005, D'Souza & McAvoy 2006, D'Souza *et al.* 2009, Buzurovic *et al.* 2011, Buzurovic *et al.* 2012, Haas *et al.* 2012]. En hadronthérapie, le *tracking* est rendu possible grâce au balayage actif [Grözinger *et al.* 2004, Li *et al.* 2004, Grözinger *et al.* 2006, Bert & Rietzel 2007, Grözinger *et al.* 2008, Parodi *et al.* 2009, Saito *et al.* 2009, van de Water *et al.* 2009, Bert *et al.* 2010, Riboldi *et al.* 2012, Bert *et al.* 2012].

En plus du suivi en temps réel de la position de la tumeur, la difficulté d'une méthode de *tracking* est qu'elle doit être capable à la fois d'anticiper les mouvements de la tumeur afin de compenser les temps de réponse de la chaîne d'asservissement [Sharp *et al.* 2004, Vedam *et al.* 2004, Vedam *et al.* 2005, Ren *et al.* 2007, Ruan *et al.* 2007, Putra *et al.* 2008, Fledelius *et al.* 2011, Krauss *et al.* 2011], de repositionner le faisceau par rapport au patient, et d'adapter la dosimétrie afin de prendre en compte le fait que la position du faisceau varie par rapport aux OAR. En hadronthérapie, le repositionnement du faisceau comporte une difficulté supplémentaire puisqu'il doit être repositionné non seulement latéralement mais aussi longitudinalement afin d'ajuster la position du pic de Bragg en profondeur en fonction des densités traversées.

1.4.2 Les stratégies de limitation du mouvement

Une autre manière de limiter les effets de la respiration consiste à réduire l'amplitude des mouvements, soit par blocage respiratoire, soit par l'application d'une compression abdominale.

35. Dénomination anglaise adoptée internationalement

1.4.2.1 Le blocage respiratoire

Différentes techniques de blocage respiratoire ont été développées [Mageras & Yorke 2004]. Il existe deux types de blocage :

- **Le blocage passif** : Il s'agit d'un blocage respiratoire volontaire. Il consiste à demander au patient de retenir sa respiration lors de la délivrance du faisceau. Une mesure de la respiration peut être réalisée au moyen d'un spiromètre. Le patient doit volontairement inspirer profondément pour atteindre un niveau prédéfini avant de bloquer sa respiration. L'irradiation est alors déclenchée [Hanley *et al.* 1999, Mah *et al.* 2000, Rosenzweig *et al.* 2000]. Sans mesure de la respiration, il est possible de laisser au patient le rôle d'autoriser le déclenchement de l'irradiation par l'opérateur ainsi que le pouvoir d'arrêter l'irradiation grâce à un bouton placé dans sa main [Barnes *et al.* 2001, Kim *et al.* 2001]. Le blocage volontaire a également été utilisé afin d'augmenter la taille de la fenêtre d'irradiation pour une technique de *gating* [Berson *et al.* 2004].
- **Le blocage actif** : Il est réalisé au moyen d'un système qui contrôle lui-même le blocage respiratoire de manière active. Il est constitué d'un module de circulation d'air relié au patient par un spiromètre afin de suivre les variations du volume d'air. Lorsque le patient atteint un niveau d'inspiration (profonde ou modérée) prédéfini, une valve vient interrompre automatiquement la circulation d'air et l'irradiation peut être déclenchée pendant une durée prédéfinie [Wong *et al.* 1999, Cheung *et al.* 2003, Sarrut *et al.* 2005, Sarrut *et al.* 2006, Panakis *et al.* 2008, Brock *et al.* 2011].

L'objectif d'une technique de blocage respiratoire est de réduire les mouvements respiratoires. Cependant, bien qu'améliorées grâce au blocage actif, la reproductibilité et la stabilité du blocage peuvent limiter la réduction des marges de sécurité. De plus, ces techniques peuvent être difficiles à mettre en œuvre pour des patients avec une capacité respiratoire réduite et les pauses répétées entre les blocages allongent le temps de traitement. En revanche, pour les techniques de blocage en inspiration profonde ou modérée, l'augmentation du volume (et donc la diminution de la densité) pulmonaire permet de mieux épargner le tissu pulmonaire sain.

1.4.2.2 La compression abdominale

La limitation du mouvement respiratoire peut également être réalisée grâce à un dispositif exerçant une compression au niveau l'abdomen du patient afin de limiter l'amplitude des mouvements respiratoires [Blomgren *et al.* 1995, Lax *et al.* 1994]. Les avantages et les inconvénients de cette stratégie sont discutés plus en détail dans le chapitre 4.

1.4.2.3 La ventilation oscillatoire à haute fréquence

La ventilation oscillatoire à haute fréquence (HFJV)³⁶ est une technique qui supprime les mouvements respiratoires tout en maintenant une oxygénation suffisante. Elle permet ainsi de réduire de manière importante les marges de sécurité. L'inconvénient est qu'elle requiert une anesthésie générale du patient et le temps totale d'une séance de traitement est relativement long (~ 1 h). Cette technique lourde est donc envisageable pour des traitements avec un faible nombre de séances [Fritz *et al.* 2010].

36. En anglais : high-frequency jet ventilation

1.4.3 Marges adaptées

Pour chacune des stratégies décrites ci-dessus, les incertitudes liées à la précision du système de suivi du mouvement tumoral, à la variabilité du mouvement respiratoire ou au mouvement tumoral résiduel peuvent être prises en compte dans les marges de sécurité. De même, si aucune de ces stratégies n'est appliquée, le mouvement peut être correctement pris en compte lors de la planification de traitement par une définition rigoureuse des marges de sécurité [van Herk 2004, Wolthaus *et al.* 2008]. L'intégration du mouvement respiratoire dans la définition des marges de sécurité est discutée dans le chapitre 5.

1.4.3.1 Planification probabiliste

Une manière de s'affranchir de la définition de marges de sécurité est d'intégrer les erreurs géométriques directement dans le processus d'optimisation lors de la planification inverse en radiothérapie par modulation d'intensité. Cette approche appelée *planification de traitement probabiliste* ou *optimisation robuste* permet notamment de lever certaines limitations dans la définition d'un PTV (CTV proche de la peau, PTV et OAR/PRV imbriqués, prescription de doses non homogènes) [Bohoslavsky *et al.* 2013].

1.5 Rationnel de la thèse

Le traitement du cancer du poumon par radiothérapie est entaché d'importantes incertitudes. Afin de couvrir correctement la tumeur avec des doses curatives de rayonnements, ces incertitudes doivent être prises en compte par des marges de sécurité. Malheureusement, l'augmentation de la taille des volumes cibles induite par l'ajout de marges de sécurité peut limiter l'escalade de dose en raison de la dose reçue par les OAR. Ainsi, les stratégies modernes de traitement des tumeurs mobiles visent à réduire ces marges afin de diminuer la toxicité et/ou d'augmenter les doses. Cela peut permettre d'améliorer le contrôle local et éventuellement d'augmenter le nombre de patients pouvant bénéficier d'un traitement curatif. Cependant, la mise œuvre de techniques permettant d'obtenir une conformation de la dose au volume cible de plus en plus élevée requiert une maîtrise complète de toutes les incertitudes et une réduction de celles-ci lorsque cela est possible. L'extrême précision du dépôt de dose en hadronthérapie ne peut donc représenter un bénéfice par rapport à la radiothérapie par rayons X que lorsque cette condition est respectée [De Ruysscher & Chang 2013, Engelsman *et al.* 2013].

Dans cette thèse, les principales sources d'incertitudes en radiothérapie sont étudiées en détail en s'appuyant sur le recul important aujourd'hui atteint en radiothérapie par rayons X, au travers de la question suivante :

L'expérience des traitements modernes du cancer du poumon en radiothérapie par rayons X peut-elle être appliquée à l'hadronthérapie ?

1.5.1 Organisation du manuscrit

La planification de traitements en radiothérapie doit faire l'objet d'une attention particulière. En effet, les incertitudes qui y sont introduites se répercutent sur la totalité du traitement.

L'acquisition des données anatomiques du patient constitue la première étape de la planification. Dans le cas du traitement de tumeurs pulmonaires, des précautions sont à prendre quant au choix des paramètres d'acquisition en raison de la mobilité des structures due à la respiration. Ces paramètres ont une influence sur la qualité d'image ainsi que sur la dose délivrée au patient liée à l'imagerie. De plus, quelle que soit la stratégie envisagée, l'utilisation de la tomodensitométrie 4D est fortement recommandée pour l'imagerie des tumeurs mobiles. Le premier chapitre de cette thèse est donc consacré à la prise en compte des mouvements respiratoires en tomodensitométrie.

La délinéation des volumes cibles constitue une autre étape de la planification soumise à d'importantes incertitudes. Elles sont liées à la localisation, à la qualité d'image ainsi qu'à l'expérience et l'appréciation du radiothérapeute. Elles se traduisent par des variations inter- et intra-observateurs qu'il faut prendre en compte lors de la définition des marges de sécurité. Le deuxième chapitre porte sur ces incertitudes, les méthodes pour les mesurer ainsi que leur prise en compte lors du calcul de marges.

Les stratégies de traitement décrites dans le paragraphe 1.4 peuvent être regroupées en deux catégories : d'une part les stratégies dites "actives" nécessitant un contrôle en temps réel du mouvement respiratoire (*gating*, *tracking* et blocage respiratoire) et d'autre part les stratégies dites "passives" ne nécessitant pas de contrôle respiratoire pendant le traitement (compression abdominale, ventilation oscillatoire à haute fréquence, définition de marges adaptées). Les stratégies "actives" sont celles qui offrent les meilleures possibilités de réduction des marges de sécurité, c'est pourquoi elles ont largement été décrites dans la littérature. Cependant, leur sensibilité aux variations du mouvement respiratoire rend difficile leur implémentation clinique et limite leur efficacité. Les stratégies "passives" sont quant à elles moins lourdes à mettre en œuvre et limitent l'introduction de nouvelles sources d'incertitudes. La stratégie de limitation du mouvement respiratoire par compression abdominale et la définition de marges de sécurité adaptées font respectivement l'objet des troisième et quatrième chapitres.

Enfin, si certaines incertitudes liées au mouvement respiratoire ont une faible influence en radiothérapie par rayons X, elles sont toutes d'une importance capitale en hadronthérapie, en fonction du mode délivrance de la dose. Le cinquième et dernier chapitre de cette thèse traite donc du cas particulier de l'hadronthérapie des tumeurs mobiles.

Bibliographie

- [Aarup *et al.* 2009] Lasse Rye Aarup, Alan E Nahum, Christina Zacharatou, Trine Juhler-Nøttrup, Tommy Knöös, Håkan Nyström, Lena Specht, Elinore Wieslander et Stine S Korreman. *The effect of different lung densities on the accuracy of various radiotherapy dose calculation methods : implications for tumour coverage*. *Radiother Oncol*, vol. 91, no. 3, pages 405–414, Jun 2009. (Cité en pages 25 et 85.)
- [Adler *et al.* 1997] JR Adler Jr, S. D. Chang, M. J. Murphy, J. Doty, P. Geis et S. L. Hancock. *The Cyberknife : a frameless robotic system for radiosurgery*. *Stereotact Funct Neurosurg*, vol. 69, no. 1-4 Pt 2, pages 124–128, 1997. (Cité en pages 29 et 143.)
- [Ahn *et al.* 2004] S. Ahn, B. Yi, Y. Suh, J. Kim, S. Lee, S. Shin, S. Shin et E. Choi. *A feasibility study on the prediction of tumour location in the lung from skin motion*. *Br J Radiol*, vol. 77, no. 919, pages 588–596, Jul 2004. (Cité en page 28.)
- [Ayadi 2007] M. Ayadi. *Mesures et intégration des marges de conformation et de mouvement dans le plan de traitement des cancers bronchiques non a petites cellules*. PhD thesis, Université Claude Bernard - Lyon 1, 2007. (Cité en pages 25 et 171.)
- [Balter *et al.* 2005] James M. Balter, J Nelson Wright, Laurence J. Newell, Barry Friemel, Steven Dimmer, Yuki Cheng, John Wong, Edward Vertatschitsch et Timothy P. Mate. *Accuracy of a wireless localization system for radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 61, no. 3, pages 933–937, Mar 2005. (Cité en page 27.)
- [Barnes *et al.* 2001] E. A. Barnes, B. R. Murray, D. M. Robinson, L. J. Underwood, J. Hanson et W. H. Roa. *Dosimetric evaluation of lung tumor immobilization using breath hold at deep inspiration*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 50, no. 4, pages 1091–1098, Jul 2001. (Cité en page 30.)
- [Bell *et al.* 2012] Muyinatu A Lediju Bell, Brett C. Byram, Emma J. Harris, Philip M. Evans et Jeffrey C. Bamber. *In vivo liver tracking with a high volume rate 4D ultrasound scanner and a 2D matrix array probe*. *Phys Med Biol*, vol. 57, no. 5, pages 1359–1374, Mar 2012. (Cité en page 28.)
- [Berbeco *et al.* 2005a] Ross I. Berbeco, Hassan Mostafavi, Gregory C. Sharp et Steve B. Jiang. *Towards fluoroscopic respiratory gating for lung tumours without radiopaque markers*. *Phys Med Biol*, vol. 50, no. 19, pages 4481–4490, Oct 2005. (Cité en page 28.)
- [Berbeco *et al.* 2005b] Ross I. Berbeco, Seiko Nishioka, Hiroki Shirato, George T Y. Chen et Steve B. Jiang. *Residual motion of lung tumours in gated radiotherapy with external respiratory surrogates*. *Phys Med Biol*, vol. 50, no. 16, pages 3655–3667, Aug 2005. (Cité en pages 28 et 29.)
- [Berbeco *et al.* 2006] Ross I. Berbeco, Seiko Nishioka, Hiroki Shirato et Steve B. Jiang. *Residual motion of lung tumors in end-of-inhale respiratory gated radiotherapy based on external surrogates*. *Med Phys*, vol. 33, no. 11, pages 4149–4156, Nov 2006. (Cité en page 28.)
- [Berson *et al.* 2004] Anthony M. Berson, Richard Emery, Lara Rodriguez, Gregory M. Richards, Tracy Ng, Seema Sanghavi et Jean Barsa. *Clinical experience using respiratory gated radiation therapy : comparison of free-breathing and breath-hold techniques*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 60, no. 2, pages 419–426, Oct 2004. (Cité en page 30.)
- [Bert & Durante 2011] C. Bert et M. Durante. *Motion in radiotherapy : particle therapy*. *Phys Med Biol*, vol. 56, no. 16, pages R113–R144, Aug 2011. (Cité en pages 27, 95 et 208.)

- [Bert & Rietzel 2007] Christoph Bert et Eike Rietzel. *4D treatment planning for scanned ion beams*. Radiat Oncol, vol. 2, page 24, 2007. (Cité en pages 29 et 205.)
- [Bert et al. 2010] Christoph Bert, Alexander Gemmel, Nami Saito, Naved Chaudhri, Dieter Schardt, Marco Durante, Gerhard Kraft et Eike Rietzel. *Dosimetric precision of an ion beam tracking system*. Radiat Oncol, vol. 5, page 61, 2010. (Cité en page 29.)
- [Bert et al. 2012] Christoph Bert, Daniel Richter, Marco Durante et Eike Rietzel. *Scanned carbon beam irradiation of moving films : comparison of measured and calculated response*. Radiat Oncol, vol. 7, no. 1, page 55, Apr 2012. (Cité en pages 29 et 205.)
- [Bhagat et al. 2010] Nikhil Bhagat, Nicholas Fidelman, JeremyC. Durack, Jeremy Collins, RoyL. Gordon, JeanneM. LaBerge et Jr. Kerlan RobertK. *Complications Associated with the Percutaneous Insertion of Fiducial Markers in the Thorax*. Cardiovasc Intervent Radiol, vol. 33, no. 6, pages 1186–1191, 2010. (Cité en page 27.)
- [Bibault et al. 2012] Jean-Emmanuel Bibault, Bernard Prevost, Eric Dansin, Xavier Mirabel, Thomas Lacornerie et Eric Lartigau. *Image-guided robotic stereotactic radiation therapy with fiducial-free tumor tracking for lung cancer*. Radiat Oncol, vol. 7, page 102, 2012. (Cité en pages 29 et 143.)
- [Bissonnette et al. 2009] Jean-Pierre Bissonnette, Kevin N Franks, Thomas G Purdie, Douglas J Moseley, Jan-Jakob Sonke, David A Jaffray, Laura A Dawson et Andrea Bezjak. *Quantifying interfraction and intrafraction tumor motion in lung stereotactic body radiotherapy using respiration-correlated cone beam computed tomography*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 75, no. 3, pages 688–695, Nov 2009. (Cité en pages 26, 144, 162 et 168.)
- [Blattmann et al. 1990] H. Blattmann, A. Coray, E. Pedroni et R. Greiner. *Spot scanning for 250 MeV protons*. Strahlenther Onkol, vol. 166, no. 1, pages 45–48, Jan 1990. (Cité en page 22.)
- [Blomgren et al. 1995] H. Blomgren, I. Lax, I. Näslund et R. Svanström. *Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients*. Acta Oncol, vol. 34, no. 6, pages 861–870, 1995. (Cité en pages 30, 142 et 143.)
- [Bohoslavsky et al. 2013] Roman Bohoslavsky, Marnix G Witte, Tomas M Janssen et Marcel van Herk. *Probabilistic objective functions for margin-less IMRT planning*. Physics in Medicine and Biology, vol. 58, no. 11, page 3563, 2013. (Cité en page 31.)
- [Boldea et al. 2008] Vlad Boldea, Gregory C Sharp, Steve B Jiang et David Sarrut. *4D-CT lung motion estimation with deformable registration : quantification of motion nonlinearity and hysteresis*. Med Phys, vol. 35, no. 3, pages 1008–1018, Mar 2008. (Cité en page 26.)
- [Bortfeld 1997] T. Bortfeld. *An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams*. Med Phys, vol. 24, no. 12, pages 2024–2033, Dec 1997. (Cité en page 19.)
- [Boyle & Levin 2008] Peter Boyle et Bernard Levin. *World Cancer Report 2008*. Rapport technique, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 2008. (Cité en page 16.)
- [Brenner & Hall 2008] David J Brenner et Eric J Hall. *Secondary neutrons in clinical proton radiotherapy : a charged issue*. Radiother Oncol, vol. 86, no. 2, pages 165–170, Feb 2008. (Cité en page 21.)
- [Brock et al. 2011] Juliet Brock, Helen A. McNair, Niki Panakis, Richard Symonds-Tayler, Phil M. Evans et Michael Brada. *The use of the Active Breathing Coordinator throughout radical non-small-cell lung cancer (NSCLC) radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 81, no. 2, pages 369–375, Oct 2011. (Cité en page 30.)

- [Bruce 1996] E. N. Bruce. *Temporal variations in the pattern of breathing*. J Appl Physiol, vol. 80, no. 4, pages 1079–1087, Apr 1996. (Cité en page 28.)
- [Bucci et al. 2005] M Kara Bucci, Alison Bevan et Mack Roach 3rd. *Advances in radiation therapy : conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond*. CA Cancer J Clin, vol. 55, no. 2, pages 117–134, 2005. (Cité en page 23.)
- [Buzurovic et al. 2011] Ivan Buzurovic, Yan Yu et Tarun K. Podder. *Active Tracking and Dynamic Dose Delivery for robotic couch in radiation therapy*. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, vol. 2011, pages 2156–2159, 2011. (Cité en page 29.)
- [Buzurovic et al. 2012] I. Buzurovic, Y. Yu, M. Werner-Wasik, T. Biswas, P. R. Anne, A. P. Dicker et T. K. Podder. *Implementation and experimental results of 4D tumor tracking using robotic couch*. Med Phys, vol. 39, no. 11, pages 6957–6967, Nov 2012. (Cité en page 29.)
- [Cerviño et al. 2009] Laura I Cerviño, Alvin K Y Chao, Ajay Sandhu et Steve B Jiang. *The diaphragm as an anatomic surrogate for lung tumor motion*. Phys Med Biol, vol. 54, no. 11, pages 3529–3541, Jun 2009. (Cité en page 28.)
- [Cerviño et al. 2010] Laura I. Cerviño, Yan Jiang, Ajay Sandhu et Steve B. Jiang. *Tumor motion prediction with the diaphragm as a surrogate : a feasibility study*. Phys Med Biol, vol. 55, no. 9, pages N221–N229, May 2010. (Cité en page 28.)
- [Cerviño et al. 2011] Laura I. Cerviño, Jiang Du et Steve B. Jiang. *MRI-guided tumor tracking in lung cancer radiotherapy*. Phys Med Biol, vol. 56, no. 13, pages 3773–3785, Jul 2011. (Cité en page 27.)
- [Chamberland et al. 2011] Marc Chamberland, Richard Wassenaar, Benjamin Spencer et Tong Xu. *Performance evaluation of real-time motion tracking using positron emission fiducial markers*. Med Phys, vol. 38, no. 2, pages 810–819, 2011. (Cité en page 27.)
- [Chen et al. 2001] Q. S. Chen, M. S. Weinhaus, F. C. Deibel, J. P. Ciezki et R. M. Macklis. *Fluoroscopic study of tumor motion due to breathing : facilitating precise radiation therapy for lung cancer patients*. Med Phys, vol. 28, no. 9, pages 1850–1856, Sep 2001. (Cité en page 27.)
- [Cheung et al. 2003] Patrick C F. Cheung, Katharina E. Sixel, Romeo Tirona et Yee C. Ung. *Reproducibility of lung tumor position and reduction of lung mass within the planning target volume using active breathing control (ABC)*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 57, no. 5, pages 1437–1442, Dec 2003. (Cité en page 30.)
- [Chi et al. 2006] Pai-Chun Melinda Chi, Peter Balter, Dershan Luo, Radhe Mohan et Tinsu Pan. *Relation of external surface to internal tumor motion studied with cine CT*. Med Phys, vol. 33, no. 9, pages 3116–3123, Sep 2006. (Cité en page 28.)
- [Cho et al. 2010] Byungchul Cho, Per Rugaard Poulsen et Paul J Keall. *Real-time tumor tracking using sequential kV imaging combined with respiratory monitoring : a general framework applicable to commonly used IGRT systems*. Phys Med Biol, vol. 55, no. 12, pages 3299–3316, Jun 2010. (Cité en page 28.)
- [Cho et al. 2011] Byungchul Cho, Per Rugaard Poulsen, Amit Sawant, Dan Ruan et Paul J. Keall. *Real-time target position estimation using stereoscopic kilovoltage/megavoltage imaging and external respiratory monitoring for dynamic multileaf collimator tracking*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 79, no. 1, pages 269–278, Jan 2011. (Cité en page 29.)
- [Cho et al. 2012] Byungchul Cho, Per Poulsen, Dan Ruan, Amit Sawant et Paul J. Keall. *Experimental investigation of a general real-time 3D target localization method using sequential kV imaging combined with respiratory monitoring*. Phys Med Biol, vol. 57, no. 22, pages 7395–7407, Nov 2012. (Cité en page 28.)

- [Clements *et al.* 2013] N. Clements, T. Kron, R. Franich, L. Dunn, P. Roxby, Y. Aarons, B. Chesson, S. Siva, D. Duplan et D. Ball. *The effect of irregular breathing patterns on internal target volumes in four-dimensional CT and cone-beam CT images in the context of stereotactic lung radiotherapy*. Med Phys, vol. 40, no. 2, page 021904, Feb 2013. (Cité en pages 26 et 168.)
- [Collins *et al.* 2007] Brian T. Collins, Kelly Erickson, Cristina A. Reichner, Sean P. Collins, Gregory J. Gagnon, Sonja Dieterich, Don A. McRae, Ying Zhang, Shadi Yousefi, Elliot Levy, Thomas Chang, Carlos Jamis-Dow, Filip Banovac et Eric D. Anderson. *Radical stereotactic radiosurgery with real-time tumor motion tracking in the treatment of small peripheral lung tumors*. Radiat Oncol, vol. 2, page 39, 2007. (Cité en pages 29 et 143.)
- [Collins *et al.* 2009] Brian T. Collins, Saloomah Vahdat, Kelly Erickson, Sean P. Collins, Simeng Suy, Xia Yu, Ying Zhang, Deepa Subramaniam, Cristina A. Reichner, Ismet Sarikaya, Giuseppe Esposito, Shadi Yousefi, Carlos Jamis-Dow, Filip Banovac et Eric D. Anderson. *Radical cyberknife radiosurgery with tumor tracking : an effective treatment for inoperable small peripheral stage I non-small cell lung cancer*. J Hematol Oncol, vol. 2, page 1, 2009. (Cité en pages 29 et 143.)
- [Coolens *et al.* 2008] Catherine Coolens, Steve Webb, H. Shirato, K. Nishioka et Phil M. Evans. *A margin model to account for respiration-induced tumour motion and its variability*. Phys Med Biol, vol. 53, no. 16, pages 4317–4330, Aug 2008. (Cité en pages 26 et 168.)
- [Coutard 1934] Henri Coutard. *Principles of X-ray therapy of malignant diseases*. Lancet, vol. 224, no. 5784, pages 1–8, 1934. (Cité en page 18.)
- [Crijns *et al.* 2012] S P M. Crijns, B. W. Raaymakers et J J W. Lagendijk. *Proof of concept of MRI-guided tracked radiation delivery : tracking one-dimensional motion*. Phys Med Biol, vol. 57, no. 23, pages 7863–7872, Dec 2012. (Cité en page 27.)
- [Cui *et al.* 2007] Ying Cui, Jennifer G. Dy, Greg C. Sharp, Brian Alexander et Steve B. Jiang. *Robust fluoroscopic respiratory gating for lung cancer radiotherapy without implanted fiducial markers*. Phys Med Biol, vol. 52, no. 3, pages 741–755, Feb 2007. (Cité en page 28.)
- [Curie & Joliot 1934] Irène Curie et Frédéric Joliot. *Un nouveau type de radioactivité*. Physique Nucléaire, Académie des Sciences, Séance du, vol. 15, 1934. (Cité en page 23.)
- [Davies *et al.* 1994] S. C. Davies, A. L. Hill, R. B. Holmes, M. Halliwell et P. C. Jackson. *Ultrasound quantitation of respiratory organ motion in the upper abdomen*. Br J Radiol, vol. 67, no. 803, pages 1096–1102, Nov 1994. (Cité en page 28.)
- [De Ruyscher & Chang 2013] Dirk De Ruyscher et Joe Y. Chang. *Clinical controversies : proton therapy for thoracic tumors*. Semin Radiat Oncol, vol. 23, no. 2, pages 115–119, Apr 2013. (Cité en pages 31 et 209.)
- [Delaney *et al.* 2003] Geoff Delaney, Michael Barton, Susannah Jacob et Bin Jalaludin. *A model for decision making for the use of radiotherapy in lung cancer*. Lancet Oncol, vol. 4, no. 2, pages 120–128, Feb 2003. (Cité en page 18.)
- [Delaney *et al.* 2005] Geoff Delaney, Susannah Jacob, Carolyn Featherstone et Michael Barton. *The role of radiotherapy in cancer treatment : estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines*. Cancer, vol. 104, no. 6, pages 1129–1137, Sep 2005. (Cité en page 18.)
- [Depuydt *et al.* 2013] Tom Depuydt, Kenneth Poels, Dirk Verellen, Benedikt Engels, Christine Collen, Chloe Haverbeke, Thierry Gevaert, Nico Bult, Gert Van Gompel, Truus Reynders, Michael Duchateau, Koen Tournel, Marlies Boussaer, Femke

- Steenbeke, Frederik Vandenbroucke et Mark De Ridder. *Initial assessment of tumor tracking with a gimbaled linac system in clinical circumstances : a patient simulation study*. Radiother Oncol, vol. 106, no. 2, pages 236–240, Feb 2013. (Cité en pages 29 et 143.)
- [Despeignes 1896] V Despeignes. *Observation concernant un cas de cancer de l'estomac traité par les rayons Roentgen*. Lyon Med, vol. 82, page 428–430, 1896. (Cité en page 22.)
- [Dietrich *et al.* 2005] Lars Dietrich, Thomas Tücking, Simeon Nill et Uwe Oelfke. *Compensation for respiratory motion by gated radiotherapy : an experimental study*. Phys Med Biol, vol. 50, no. 10, page 2405, 2005. (Cité en page 28.)
- [D'Souza & McAvoy 2006] Warren D. D'Souza et Thomas J. McAvoy. *An analysis of the treatment couch and control system dynamics for respiration-induced motion compensation*. Med Phys, vol. 33, no. 12, pages 4701–4709, Dec 2006. (Cité en page 29.)
- [D'Souza *et al.* 2005] Warren D. D'Souza, Shahid A. Naqvi et Cedric X. Yu. *Real-time intra-fraction-motion tracking using the treatment couch : a feasibility study*. Phys Med Biol, vol. 50, no. 17, pages 4021–4033, Sep 2005. (Cité en page 29.)
- [D'Souza *et al.* 2009] Warren D. D'Souza, Kathleen T. Malinowski, Seth Van Liew, Gypsamber D'Souza, Kristen Asbury, Thomas J. McAvoy, Mohan Suntharalingam et William F. Regine. *Investigation of motion sickness and inertial stability on a moving couch for intra-fraction motion compensation*. Acta Oncol, vol. 48, no. 8, pages 1198–1203, 2009. (Cité en page 29.)
- [Dutreix 1972] A. Dutreix. *[The computer in radiotherapy]*. Rev Prat, vol. 22, no. 8, pages 1359–60 passim, Mar 1972. (Cité en page 23.)
- [Engelsman *et al.* 2005] M Engelsman, G C Sharp, T Bortfeld, R Onimaru et H Shirato. *How much margin reduction is possible through gating or breath hold ?* Phys Med Biol, vol. 50, no. 3, page 477, 2005. (Cité en pages 28 et 29.)
- [Engelsman *et al.* 2013] Martijn Engelsman, Marco Schwarz et Lei Dong. *Physics controversies in proton therapy*. Semin Radiat Oncol, vol. 23, no. 2, pages 88–96, Apr 2013. (Cité en pages 20, 31 et 208.)
- [Fan *et al.* 2013] Qiyong Fan, Akshay Nanduri, Jaewon Yang, Tokihiro Yamamoto, Billy Loo, Edward Graves, Lei Zhu et Samuel Mazin. *Toward a planning scheme for emission guided radiation therapy (EGRT) : FDG based tumor tracking in a metastatic breast cancer patient*. Med Phys, vol. 40, no. 8, page 081708, 2013. (Cité en page 27.)
- [Fassi *et al.* 2011] A. Fassi, J. Schaerer, M. Riboldi, D. Sarrut et G. Baroni. *A novel CT-based contrast enhancement technique for markerless lung tumor tracking in X-ray projection images*. In Radiother Oncol, éditeur, 11th Biennial ESTRO Conference on Physics and Radiation Technology for Clinical Radiotherapy, volume 99, page S217, 2011. (Cité en page 27.)
- [Fassi *et al.* 2012] Aurora Fassi, Marco Riboldi, Guido Baroni, Joël Schaerer, David Sarrut, Marco Riboldi et Guido Baroni. *In regard to Yang et al.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 84, no. 2, pages 304 ; author reply 304–304 ; author reply 305, Oct 2012. (Cité en page 27.)
- [Fledelius *et al.* 2011] Walther Fledelius, Paul J. Keall, Byungchul Cho, Xinhui Yang, Daniel Morf, Stefan Scheib et Per R. Poulsen. *Tracking latency in image-based dynamic MLC tracking with direct image access*. Acta Oncol, vol. 50, no. 6, pages 952–959, Aug 2011. (Cité en page 29.)

- [Fokas *et al.* 2009] Emmanouil Fokas, Gerhard Kraft, Hanxiang An et Rita Engenhart-Cabillic. *Ion beam radiobiology and cancer : time to update ourselves*. Biochim Biophys Acta, vol. 1796, no. 2, pages 216–229, Dec 2009. (Cité en page 19.)
- [Fritz *et al.* 2010] Peter Fritz, Hans-Jörg Kraus, Werner Mühlnickel, Volker Sassmann, Werner Hering et Konstantin Strauch. *High-Frequency Jet Ventilation for Complete Target Immobilization and Reduction of Planning Target Volume in Stereotactic High Single-Dose Irradiation of Stage I Non-Small Cell Lung Cancer and Lung Metastases*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 78, no. 1, pages 136 – 142, 2010. (Cité en page 30.)
- [Fujitaka *et al.* 2009] Shinichiro Fujitaka, Taisuke Takayanagi, Rintaro Fujimoto, Yusuke Fujii, Hideaki Nishiuchi, Futaro Ebina, Takashi Okazaki, Kazuo Hiramoto, Takeji Sakae et Toshiyuki Terunuma. *Reduction of the number of stacking layers in proton uniform scanning*. Phys Med Biol, vol. 54, no. 10, pages 3101–3111, May 2009. (Cité en page 22.)
- [Furukawa *et al.* 2010] Takuji Furukawa, Taku Inaniwa, Shinji Sato, Toshiyuki Shirai, Shinichiro Mori, Eri Takeshita, Kota Mizushima, Takeshi Himukai et Koji Noda. *Moving target irradiation with fast rescanning and gating in particle therapy*. Med Phys, vol. 37, no. 9, pages 4874–4879, Sep 2010. (Cité en pages 28, 203 et 208.)
- [Giraud & Houle 2013] Philippe Giraud et Annie Houle. *Respiratory Gating for Radiotherapy : Main Technical Aspects and Clinical Benefits*. ISRN Pulmonology, vol. 2013, pages 1–13, 2013. (Cité en page 27.)
- [Giraud *et al.* 2006] Philippe Giraud, Ellen Yorke, Eric C. Ford, Raquel Wagman, Gig S. Mageras, Howard Amols, Clifton C. Ling et Kenneth E. Rosenzweig. *Reduction of organ motion in lung tumors with respiratory gating*. Lung Cancer, vol. 51, no. 1, pages 41–51, Jan 2006. (Cité en page 28.)
- [Glide-Hurst *et al.* 2011] Carri K. Glide-Hurst, Dan Ionascu, Ross Berbeco et Di Yan. *Coupling surface cameras with on-board fluoroscopy : a feasibility study*. Med Phys, vol. 38, no. 6, pages 2937–2947, Jun 2011. (Cité en page 28.)
- [Grezes-Besset 2011] L. Grezes-Besset. *Détection et analyse du mouvement respiratoire à partir d'images fluoroscopiques en radiothérapie*. PhD thesis, Institut National des Sciences Appliquées de Lyon, 2011. (Cité en page 28.)
- [Group 2001] Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group. *Intensity-modulated radiotherapy : current status and issues of interest*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 51, no. 4, pages 880–914, Nov 2001. (Cité en page 23.)
- [Grözinger *et al.* 2004] Sven O Grözinger, Qiang Li, Eike Rietzel, Thomas Haberer et Gerhard Kraft. *3D online compensation of target motion with scanned particle beam*. Radiother Oncol, vol. 73 Suppl 2, pages S77–S79, Dec 2004. (Cité en page 29.)
- [Grözinger *et al.* 2006] Sven Oliver Grözinger, Eike Rietzel, Qiang Li, Christoph Bert, Thomas Haberer et Gerhard Kraft. *Simulations to design an online motion compensation system for scanned particle beams*. Phys Med Biol, vol. 51, no. 14, pages 3517–3531, Jul 2006. (Cité en pages 29 et 203.)
- [Grözinger *et al.* 2008] Sven Oliver Grözinger, Christoph Bert, Thomas Haberer, Gerhard Kraft et Eike Rietzel. *Motion compensation with a scanned ion beam : a technical feasibility study*. Radiat Oncol, vol. 3, page 34, 2008. (Cité en page 29.)
- [Guckenberger *et al.* 2007a] Matthias Guckenberger, Juergen Meyer, Juergen Wilbert, Anne Richter, Kurt Baier, Gerd Mueller et Michael Flentje. *Intra-fractional uncertainties in cone-beam CT based image-guided radiotherapy (IGRT) of pulmonary tumors*. Radiother Oncol, vol. 83, no. 1, pages 57–64, Apr 2007. (Cité en pages 26 et 168.)

- [Guckenberger *et al.* 2007b] Matthias Guckenberger, Juergen Wilbert, Juergen Meyer, Kurt Baier, Anne Richter et Michael Flentje. *Is a single respiratory correlated 4D-CT study sufficient for evaluation of breathing motion?* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 67, no. 5, pages 1352–1359, Apr 2007. (Cité en pages 26, 162 et 168.)
- [Guckenberger *et al.* 2009] Matthias Guckenberger, Thomas Krieger, Anne Richter, Kurt Baier, Juergen Wilbert, Reinhart A Sweeney et Michael Flentje. *Potential of image-guidance, gating and real-time tracking to improve accuracy in pulmonary stereotactic body radiotherapy.* Radiother Oncol, vol. 91, no. 3, pages 288–295, Jun 2009. (Cité en pages 26, 125, 128, 143 et 168.)
- [Guckenberger *et al.* 2011] Matthias Guckenberger, Anthony Kavanagh, Steve Webb et Michael Brada. *A novel respiratory motion compensation strategy combining gated beam delivery and mean target position concept –a compromise between small safety margins and long duty cycles.* Radiother Oncol, vol. 98, no. 3, pages 317–322, Mar 2011. (Cité en page 29.)
- [Guckenberger *et al.* 2012] Matthias Guckenberger, Anne Richter, Judit Boda-Heggemann et Frank Lohr. *Motion compensation in radiotherapy.* Crit Rev Biomed Eng, vol. 40, no. 3, pages 187–197, 2012. (Cité en page 27.)
- [Guérin *et al.* 2009] S. Guérin, F. Doyon et C. Hill. *[The frequency of cancer in France in 2006, mortality trends since 1950, incidence trends since 1980 and analysis of the discrepancies between these trends].* Bull Cancer, vol. 96, no. 1, pages 51–57, Jan 2009. (Cité en page 16.)
- [Haas *et al.* 2012] Olivier C L. Haas, Piotr Skworcow, Daniel Paluszczyszyn, Abdelhamid Sahih, Mariusz Ruta et John A. Mills. *Couch-based motion compensation : modeling, simulation and real-time experiments.* Phys Med Biol, vol. 57, no. 18, pages 5787–5807, Sep 2012. (Cité en page 29.)
- [Hallman *et al.* 2012] Joshua L. Hallman, Shinichiro Mori, Gregory C. Sharp, Hsiao-Ming Lu, Theodore S. Hong et George T Y. Chen. *A four-dimensional computed tomography analysis of multiorgan abdominal motion.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 83, no. 1, pages 435–441, May 2012. (Cité en page 26.)
- [Hanley *et al.* 1999] J. Hanley, M. M. Debois, D. Mah, G. S. Mageras, A. Raben, K. Rosenzweig, B. Mychalczak, L. H. Schwartz, P. J. Gloeggler, W. Lutz, C. C. Ling, S. A. Leibel, Z. Fuks et G. J. Kutcher. *Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors : the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 45, no. 3, pages 603–611, Oct 1999. (Cité en page 30.)
- [Hara *et al.* 2002] Ryusuke Hara, Jun Itami, Tatsuya Kondo, Takashi Aruga, Yoshihisa Abe, Masashi Ito, Masashi Fuse, Dai Shinohara, Takayuki Nagaoka et Takaaki Kobiki. *Stereotactic single high dose irradiation of lung tumors under respiratory gating.* Radiother Oncol, vol. 63, no. 2, pages 159–163, May 2002. (Cité en page 28.)
- [Hata *et al.* 2007] Masaharu Hata, Koichi Tokuyue, Kenji Kagei, Shinji Sugahara, Hidetsugu Nakayama, Nobuyoshi Fukumitsu, Takayuki Hashimoto, Masashi Mizumoto, Kiyoshi Ohara et Yasuyuki Akine. *Hypofractionated high-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer : preliminary results of a phase I/II clinical study.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 68, no. 3, pages 786–793, Jul 2007. (Cité en page 28.)
- [Hoisak *et al.* 2004] Jeremy D P. Hoisak, Katharina E. Sixel, Romeo Tirona, Patrick C F. Cheung et Jean-Philippe Pignol. *Correlation of lung tumor motion with external surrogate indicators of respiration.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 60, no. 4, pages 1298–1306, Nov 2004. (Cité en page 28.)

- [Hoisak *et al.* 2006] Jeremy D P. Hoisak, Katharina E. Sixel, Romeo Tirona, Patrick C F. Cheung et Jean-Philippe Pignol. *Prediction of lung tumour position based on spirometry and on abdominal displacement : accuracy and reproducibility*. *Radiother Oncol*, vol. 78, no. 3, pages 339–346, Mar 2006. (Cité en page 28.)
- [Hsu *et al.* 2005] A. Hsu, N. R. Miller, P. M. Evans, J. C. Bamber et S. Webb. *Feasibility of using ultrasound for real-time tracking during radiotherapy*. *Med Phys*, vol. 32, no. 6, pages 1500–1512, Jun 2005. (Cité en page 28.)
- [ICRU 1978] ICRU. *Dose specification for reporting external beam therapy with photons and electrons*. Report 29, International Commission on Radiation Units and Measurements, Washington, DC, 1978. (Cité en page 24.)
- [ICRU 1993] ICRU. *Prescribing, recording and reporting photon beam therapy*. Report 50, International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD, 1993. (Cité en page 24.)
- [ICRU 1999] ICRU. *Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50)*. Report 62, International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD, 1999. (Cité en pages 24 et 167.)
- [ICRU 2010] ICRU. *Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)*. Report 83, International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD, 2010. (Cité en pages 24 et 167.)
- [Ionascu *et al.* 2007] Dan Ionascu, Steve B. Jiang, Seiko Nishioka, Hiroki Shirato et Ross I. Berbeco. *Internal-external correlation investigations of respiratory induced motion of lung tumors*. *Med Phys*, vol. 34, no. 10, pages 3893–3903, Oct 2007. (Cité en page 28.)
- [James *et al.* 2012] Sara St James, Pankaj Mishra, Fred Hacker, Ross I. Berbeco et John H. Lewis. *Quantifying ITV instabilities arising from 4DCT : a simulation study using patient data*. *Phys Med Biol*, vol. 57, no. 5, pages L1–L7, Mar 2012. (Cité en pages 26 et 168.)
- [Jermann 2013] Martin Jermann. *Hadron Therapy Patient Statistics*, March 2013. (Cité en page 23.)
- [Jiang 2006] Steve B. Jiang. *Radiotherapy of mobile tumors*. *Semin Radiat Oncol*, vol. 16, no. 4, pages 239–248, Oct 2006. (Cité en page 27.)
- [Kamino *et al.* 2006] Yuichiro Kamino, Kenji Takayama, Masaki Kokubo, Yuichiro Narita, Etsuro Hirai, Noriyuki Kawawda, Takashi Mizowaki, Yasushi Nagata, Takehiro Nishidai et Masahiro Hiraoka. *Development of a four-dimensional image-guided radiotherapy system with a gimbaled X-ray head*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 66, no. 1, pages 271–278, Sep 2006. (Cité en pages 29 et 143.)
- [Keall *et al.* 2001] P. J. Keall, V. R. Kini, S. S. Vedam et R. Mohan. *Motion adaptive x-ray therapy : a feasibility study*. *Phys Med Biol*, vol. 46, no. 1, pages 1–10, Jan 2001. (Cité en page 29.)
- [Keall *et al.* 2002] P. J. Keall, V. R. Kini, S. S. Vedam et R. Mohan. *Potential radiotherapy improvements with respiratory gating*. *Australas Phys Eng Sci Med*, vol. 25, no. 1, pages 1–6, Mar 2002. (Cité en page 29.)
- [Keall *et al.* 2005] Paul J. Keall, Sarang Joshi, S Sastry Vedam, Jeffrey V. Siebers, Vijaykumar R. Kini et Radhe Mohan. *Four-dimensional radiotherapy planning for DMLC-based respiratory motion tracking*. *Med Phys*, vol. 32, no. 4, pages 942–951, Apr 2005. (Cité en page 29.)
- [Keall *et al.* 2006] Paul J Keall, Gig S Mageras, James M Balter, Richard S Emery, Kenneth M Forster, Steve B Jiang, Jeffrey M Kapatoes, Daniel A Low, Martin J Murphy, Brad R Murray, Chester R Ramsey, Marcel B Van Herk, S. Sastry Vedam,

- John W Wong et Ellen Yorke. *The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76*. Med Phys, vol. 33, no. 10, pages 3874–3900, Oct 2006. (Cité en pages 27, 52, 95 et 144.)
- [Keall 2004] Paul Keall. *4-dimensional computed tomography imaging and treatment planning*. Semin Radiat Oncol, vol. 14, no. 1, pages 81–90, Jan 2004. (Cité en page 29.)
- [Kim et al. 2001] D. J. Kim, B. R. Murray, R. Halperin et W. H. Roa. *Held-breath self-gating technique for radiotherapy of non-small-cell lung cancer : a feasibility study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 49, no. 1, pages 43–49, Jan 2001. (Cité en page 30.)
- [Knopf et al. 2010] Antje Knopf, Christoph Bert, Emily Heath, Simeon Nill, Kim Kraus, Daniel Richter, Eugen Hug, Eros Pedroni, Sairos Safai, Francesca Albertini, Silvan Zenklusen, Dirk Boye, Matthias Söhn, Martin Soukup, Benjamin Sobotta et Antony Lomax. *Special report : workshop on 4D-treatment planning in actively scanned particle therapy—recommendations, technical challenges, and future research directions*. Med Phys, vol. 37, no. 9, pages 4608–4614, Sep 2010. (Cité en page 27.)
- [Koehler et al. 1977] A. M. Koehler, R. J. Schneider et J. M. Sisterson. *Flattening of proton dose distributions for large-field radiotherapy*. Med Phys, vol. 4, no. 4, pages 297–301, 1977. (Cité en page 20.)
- [Korreman et al. 2006] S. Korreman, H. Mostafavi, Q-T. Le et A. Boyer. *Comparison of respiratory surrogates for gated lung radiotherapy without internal fiducials*. Acta Oncol, vol. 45, no. 7, pages 935–942, 2006. (Cité en pages 27 et 28.)
- [Korreman et al. 2008] Stine S. Korreman, Trine Juhler-Nøttrup et Arthur L. Boyer. *Respiratory gated beam delivery cannot facilitate margin reduction, unless combined with respiratory correlated image guidance*. Radiother Oncol, vol. 86, no. 1, pages 61–68, Jan 2008. (Cité en page 29.)
- [Korreman 2012] Stine S Korreman. *Motion in radiotherapy : photon therapy*. Phys Med Biol, vol. 57, no. 23, page R161, 2012. (Cité en page 27.)
- [Kothary et al. 2009] Nishita Kothary, Sonja Dieterich, John D. Louie, Daniel T. Chang, Lawrence V. Hofmann et Daniel Y. Sze. *Percutaneous Implantation of Fiducial Markers for Imaging-Guided Radiation Therapy*. Am J Roentgenol, vol. 192, no. 4, pages 1090–1096, 2009. (Cité en page 27.)
- [Koto et al. 2004] Masashi Koto, Tadaaki Miyamoto, Naoyoshi Yamamoto, Hideki Nishimura, Shogo Yamada et Hirohiko Tsujii. *Local control and recurrence of stage I non-small cell lung cancer after carbon ion radiotherapy*. Radiother Oncol, vol. 71, no. 2, pages 147–156, May 2004. (Cité en page 28.)
- [Krauss et al. 2011] A. Krauss, S. Nill et U. Oelfke. *The comparative performance of four respiratory motion predictors for real-time tumour tracking*. Phys Med Biol, vol. 56, no. 16, pages 5303–5317, Aug 2011. (Cité en page 29.)
- [Krauss et al. 2012] Andreas Krauss, Martin F. Fast, Simeon Nill et Uwe Oelfke. *Multi-leaf collimator tracking integrated with a novel x-ray imaging system and external surrogate monitoring*. Phys Med Biol, vol. 57, no. 8, pages 2425–2439, Apr 2012. (Cité en page 29.)
- [Kubo & Hill 1996] H. D. Kubo et B. C. Hill. *Respiration gated radiotherapy treatment : a technical study*. Phys Med Biol, vol. 41, no. 1, pages 83–91, Jan 1996. (Cité en pages 28 et 64.)
- [Lababede et al. 2011] Omar Lababede, Moulay Meziane et Thomas Rice. *Seventh edition of the cancer staging manual and stage grouping of lung cancer : quick reference chart and diagrams*. Chest, vol. 139, no. 1, pages 183–189, Jan 2011. (Cité en page 17.)

- [Langen & Jones 2001] K. M. Langen et D. T. Jones. *Organ motion and its management*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 50, no. 1, pages 265–278, May 2001. (Cité en pages 27 et 208.)
- [Lax et al. 1994] I. Lax, H. Blomgren, I. Näslund et R. Svanström. *Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects*. Acta Oncol, vol. 33, no. 6, pages 677–683, 1994. (Cité en pages 30, 142 et 143.)
- [Li et al. 2004] Qiang Li, Sven Oliver Groezinger, Thomas Haberer, Eike Rietzel et Gerhard Kraft. *Online compensation for target motion with scanned particle beams : simulation environment*. Phys Med Biol, vol. 49, no. 14, pages 3029–3046, Jul 2004. (Cité en pages 29 et 203.)
- [Li et al. 2006] X Allen Li, Christopher Stepaniak et Elizabeth Gore. *Technical and dosimetric aspects of respiratory gating using a pressure-sensor motion monitoring system*. Med Phys, vol. 33, no. 1, pages 145–154, Jan 2006. (Cité en page 28.)
- [Li et al. 2009] Ruijiang Li, John H. Lewis, Laura I. Cerviño et Steve B. Jiang. *A feasibility study of markerless fluoroscopic gating for lung cancer radiotherapy using 4DCT templates*. Phys Med Biol, vol. 54, no. 20, pages N489–N500, Oct 2009. (Cité en page 28.)
- [Liang et al. 1995] Pei-Ji Liang, Jaideep J. Pandit et Peter A. Robbins. *Non-Stationarity of Breath-by-Breath Ventilation and Approaches to Modelling the Phenomenon*. In Stephen J. G. Semple, Lewis Adams et Brian J. Whipp, éditeurs, Modeling and Control of Ventilation, volume 393 of *Advances in Experimental Medicine and Biology*, pages 117–121. Springer US, 1995. (Cité en page 28.)
- [Lin et al. 2009] Tong Lin, Ruijiang Li, Xiaoli Tang, Jennifer G. Dy et Steve B. Jiang. *Markerless gating for lung cancer radiotherapy based on machine learning techniques*. Phys Med Biol, vol. 54, no. 6, pages 1555–1563, Mar 2009. (Cité en page 28.)
- [Ling et al. 2006] C Clifton Ling, Ellen Yorke et Zvi Fuks. *From IMRT to IGRT : frontierland or neverland ?* Radiother Oncol, vol. 78, no. 2, pages 119–122, Feb 2006. (Cité en page 23.)
- [Liu et al. 2007] H Helen Liu, Peter Balter, Teresa Tutt, Bum Choi, Joy Zhang, Catherine Wang, Melinda Chi, Dershan Luo, Tinsu Pan, Sandeep Hunjan, George Starkschall, Isaac Rosen, Karl Prado, Zhongxing Liao, Joe Chang, Ritsuko Komaki, James D. Cox, Radhe Mohan et Lei Dong. *Assessing respiration-induced tumor motion and internal target volume using four-dimensional computed tomography for radiotherapy of lung cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 68, no. 2, pages 531–540, Jun 2007. (Cité en pages 26 et 208.)
- [Lomax 1999] A. Lomax. *Intensity modulation methods for proton radiotherapy*. Phys Med Biol, vol. 44, no. 1, pages 185–205, Jan 1999. (Cité en page 23.)
- [Lu et al. 2007] Hsiao-Ming Lu, Robert Brett, Gregory Sharp, Soiros Safai, Steve Jiang, Jay Flanz et Hanne Kooy. *A respiratory-gated treatment system for proton therapy*. Med Phys, vol. 34, no. 8, pages 3273–3278, Aug 2007. (Cité en page 28.)
- [Lu et al. 2009] Weiguo Lu, Mingli Chen, Kenneth J. Ruchala, Quan Chen, Katja M. Langen, Patrick A. Kupelian et Gustavo H. Olivera. *Real-time motion-adaptive-optimization (MAO) in TomoTherapy*. Phys Med Biol, vol. 54, no. 14, pages 4373–4398, Jul 2009. (Cité en page 29.)
- [Mageras & Yorke 2004] Gikas S. Mageras et Ellen Yorke. *Deep inspiration breath hold and respiratory gating strategies for reducing organ motion in radiation treatment*. Semin Radiat Oncol, vol. 14, no. 1, pages 65–75, Jan 2004. (Cité en pages 28 et 30.)
- [Mageras et al. 2001] G. S. Mageras, E. Yorke, K. Rosenzweig, L. Braban, E. Keatley, E. Ford, S. A. Leibel et C. C. Ling. *Fluoroscopic evaluation of diaphragmatic*

- motion reduction with a respiratory gated radiotherapy system.* J Appl Clin Med Phys, vol. 2, no. 4, pages 191–200, 2001. (Cité en page 28.)
- [Mageras *et al.* 2004] Gig S. Mageras, Alex Pevsner, Ellen D. Yorke, Kenneth E. Rosenzweig, Eric C. Ford, Agung Hertanto, Steven M. Larson, D Michael Lovelock, Yusuf E. Erdi, Sadek A. Nehmeh, John L. Humm et C Clifton Ling. *Measurement of lung tumor motion using respiration-correlated CT.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 60, no. 3, pages 933–941, Nov 2004. (Cité en pages 26 et 162.)
- [Mah *et al.* 2000] D. Mah, J. Hanley, K. E. Rosenzweig, E. Yorke, L. Braban, C. C. Ling, S. A. Leibel et G. Mageras. *Technical aspects of the deep inspiration breath-hold technique in the treatment of thoracic cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 48, no. 4, pages 1175–1185, Nov 2000. (Cité en page 30.)
- [McNair *et al.* 2012] H. A. McNair, A. Kavanagh, C. Powell, J R N. Symonds-Tayler, M. Brada et P. M. Evans. *Fluoroscopy as a surrogate for lung tumour motion.* Br J Radiol, vol. 85, no. 1010, pages 168–175, Feb 2012. (Cité en page 28.)
- [Menten *et al.* 2012] Martin J. Menten, Matthias Guckenberger, Christian Herrmann, Andreas Krauß, Simeon Nill, Uwe Oelfke et Jurgen Wilbert. *Comparison of a multileaf collimator tracking system and a robotic treatment couch tracking system for organ motion compensation during radiotherapy.* Med Phys, vol. 39, no. 11, pages 7032–7041, Nov 2012. (Cité en page 29.)
- [Miller 1995] D. W. Miller. *A review of proton beam radiation therapy.* Med Phys, vol. 22, no. 11 Pt 2, pages 1943–1954, Nov 1995. (Cité en page 23.)
- [Minohara *et al.* 2000] S. Minohara, T. Kanai, M. Endo, K. Noda et M. Kanazawa. *Respiratory gated irradiation system for heavy-ion radiotherapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 47, no. 4, pages 1097–1103, Jul 2000. (Cité en page 28.)
- [Miyamoto *et al.* 2007] Tadaaki Miyamoto, Masayuki Baba, Naoyoshi Yamamoto, Masashi Koto, Toshiyuki Sugawara, Tomoyasu Yashiro, Kennoshuke Kadono, Hidefumi Ezawa, Hirohiko Tsujii, Jun-Etsu Mizoe, Kyosan Yoshikawa, Susumu Kandatsu, Takehiko Fujisawa et Working Group for Lung Cancer. *Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer with carbon ion beams using a hypofractionated regimen.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 67, no. 3, pages 750–758, Mar 2007. (Cité en page 28.)
- [Mohan 1995] Mohan. *Field Shaping for Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy and Multileaf Collimation.* Semin Radiat Oncol, vol. 5, no. 2, pages 86–99, Apr 1995. (Cité en page 23.)
- [Mori *et al.* 2007] Shinichiro Mori, Masahiro Endo, Shuhei Komatsu, Tomoyasu Yashiro, Susumu Kandatsu et Masayuki Baba. *Four-dimensional measurement of lung tumor displacement using 256-multi-slice CT-scanner.* Lung Cancer, vol. 56, no. 1, pages 59–67, Apr 2007. (Cité en page 26.)
- [Mori *et al.* 2008] Shinichiro Mori, John Wolfgang, Hsiao-Ming Lu, Robert Schneider, Noah C Choi et George T Y Chen. *Quantitative assessment of range fluctuations in charged particle lung irradiation.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 70, no. 1, pages 253–261, Jan 2008. (Cité en pages 28 et 200.)
- [Mori *et al.* 2010] Shinichiro Mori, Takeshi Yanagi, Ryusuke Hara, Gregory C Sharp, Hiroshi Asakura, Motoki Kumagai, Riwa Kishimoto, Shigeru Yamada, Hirotoshi Kato, Susumu Kandatsu et Tadashi Kamada. *Comparison of respiratory-gated and respiratory-ungated planning in scattered carbon ion beam treatment of the pancreas using four-dimensional computed tomography.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 76, no. 1, pages 303–312, Jan 2010. (Cité en page 28.)

- [Mori *et al.* 2011] Shinichiro Mori, Nobuyuki Kanematsu, Hiroshi Asakura, Gregory C. Sharp, Motoki Kumagai, Suguru Dobashi, Mio Nakajima, Naoyoshi Yamamoto, Susumu Kandatsu et Masayuki Baba. *Four-dimensional lung treatment planning in layer-stacking carbon ion beam treatment : comparison of layer-stacking and conventional ungated/gated irradiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 80, no. 2, pages 597–607, Jun 2011. (Cité en pages 22 et 28.)
- [Murphy 2004] Martin J. Murphy. *Tracking moving organs in real time*. Semin Radiat Oncol, vol. 14, no. 1, pages 91–100, Jan 2004. (Cité en pages 27 et 29.)
- [Nishioka *et al.* 2008] Seiko Nishioka, Takeshi Nishioka, Masaki Kawahara, Shigeru Tanaka, Tadao Hiromura, Kazuo Tomita et Hiroki Shirato. *Exhale fluctuation in respiratory-gated radiotherapy of the lung : a pitfall of respiratory gating shown in a synchronized internal/external marker recording study*. Radiother Oncol, vol. 86, no. 1, pages 69–76, Jan 2008. (Cité en page 29.)
- [Ohara *et al.* 1989] K. Ohara, T. Okumura, M. Akisada, T. Inada, T. Mori, H. Yokota et M. J. Calaguas. *Irradiation synchronized with respiration gate*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 17, no. 4, pages 853–857, Oct 1989. (Cité en page 28.)
- [Ozhasoglu & Murphy 2002] Cihat Ozhasoglu et Martin J. Murphy. *Issues in respiratory motion compensation during external-beam radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 52, no. 5, pages 1389–1399, Apr 2002. (Cité en page 28.)
- [Ozhasoglu *et al.* 2008] Cihat Ozhasoglu, Cheng B. Saw, Hungcheng Chen, Steven Burton, Krishna Komanduri, Ning J. Yue, Saiful M. Huq et Dwight E. Heron. *Synchrony-cyberknife respiratory compensation technology*. Med Dosim, vol. 33, no. 2, pages 117–123, 2008. (Cité en page 29.)
- [Paganetti & Bortfeld 2005] Harald Paganetti et Thomas Bortfeld. *Proton Beam Radiotherapy - The State of the Art*. in : New Technologies in Radiation Oncology (Medical Radiology Series),(Eds.) W. Schlegel, T. Bortfeld and A.-L. Grosu, Springer Verlag, Heidelberg, ISBN, pages 3–540, 2005. (Cité en page 20.)
- [Panakis *et al.* 2008] Niki Panakis, Helen A McNair, Judith A Christian, Ruheena Mendes, J. Richard N Symonds-Tayler, Clifford Knowles, Philip M Evans, James Bedford et Michael Brada. *Defining the margins in the radical radiotherapy of non-small cell lung cancer (NSCLC) with active breathing control (ABC) and the effect on physical lung parameters*. Radiother Oncol, vol. 87, no. 1, pages 65–73, Apr 2008. (Cité en page 30.)
- [Parodi *et al.* 2009] Katia Parodi, Nami Saito, Naved Chaudhri, Christian Richter, Marco Durante, Wolfgang Enghardt, Eike Rietzel et Christoph Bert. *4D in-beam positron emission tomography for verification of motion-compensated ion beam therapy*. Med Phys, vol. 36, no. 9, pages 4230–4243, Sep 2009. (Cité en page 29.)
- [Pepin *et al.* 2010] Eric W Pepin, Huanmei Wu, George A Sandison, Mark Langer et Hiroki Shirato. *Site-specific volumetric analysis of lung tumour motion*. Phys Med Biol, vol. 55, no. 12, pages 3325–3337, Jun 2010. (Cité en pages 26 et 162.)
- [Pepin *et al.* 2011] Eric W. Pepin, Huanmei Wu et Hiroki Shirato. *Dynamic gating window for compensation of baseline shift in respiratory-gated radiation therapy*. Med Phys, vol. 38, no. 4, pages 1912–1918, Apr 2011. (Cité en page 29.)
- [Poulsen *et al.* 2010a] Per R. Poulsen, Byungchul Cho, Amit Sawant, Dan Ruan et Paul J. Keall. *Dynamic MLC tracking of moving targets with a single kV imager for 3D conformal and IMRT treatments*. Acta Oncol, vol. 49, no. 7, pages 1092–1100, Oct 2010. (Cité en page 29.)
- [Poulsen *et al.* 2010b] Per Rugaard Poulsen, Byungchul Cho, Dan Ruan, Amit Sawant et Paul J. Keall. *Dynamic multileaf collimator tracking of respiratory target motion*

- based on a single kilovoltage imager during arc radiotherapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 77, no. 2, pages 600–607, Jun 2010. (Cité en page 29.)
- [Purdie *et al.* 2007] Thomas G Purdie, Jean-Pierre Bissonnette, Kevin Franks, Andrea Bezjak, David Payne, Fanny Sie, Michael B Sharpe et David A Jaffray. *Cone-beam computed tomography for on-line image guidance of lung stereotactic radiotherapy : localization, verification, and intrafraction tumor position.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 68, no. 1, pages 243–252, May 2007. (Cité en pages 26, 143 et 168.)
- [Purdy 2004] James A. Purdy. *Current ICRU definitions of volumes : limitations and future directions.* Semin Radiat Oncol, vol. 14, no. 1, pages 27–40, Jan 2004. (Cité en page 25.)
- [Putra *et al.* 2008] Devi Putra, Olivier C L. Haas, John A. Mills et Keith J. Burnham. *A multiple model approach to respiratory motion prediction for real-time IGRT.* Phys Med Biol, vol. 53, no. 6, pages 1651–1663, Mar 2008. (Cité en page 29.)
- [Ren *et al.* 2007] Qing Ren, Seiko Nishioka, Hiroki Shirato et Ross I. Berbeco. *Adaptive prediction of respiratory motion for motion compensation radiotherapy.* Phys Med Biol, vol. 52, no. 22, pages 6651–6661, Nov 2007. (Cité en page 29.)
- [Ren *et al.* 2012] Qing Ren, Seiko Nishioka, Hiroki Shirato et Ross Berbeco. *Adaptive external gating based on the updating method of internal/external correlation and gating window before each beam delivery.* Phys Med Biol, vol. 57, no. 9, pages N145–N157, May 2012. (Cité en page 28.)
- [Riboldi *et al.* 2012] Marco Riboldi, Roberto Orecchia et Guido Baroni. *Real-time tumour tracking in particle therapy : technological developments and future perspectives.* Lancet Oncol, vol. 13, no. 9, pages e383–e391, Sep 2012. (Cité en page 29.)
- [Rietzel & Bert 2010] Eike Rietzel et Christoph Bert. *Respiratory motion management in particle therapy.* Med Phys, vol. 37, no. 2, pages 449–460, Feb 2010. (Cité en pages 27, 95, 206 et 207.)
- [Rit *et al.* 2012] Simon Rit, Marcel van Herk, Lambert Zijp et Jan-Jakob Sonke. *Quantification of the variability of diaphragm motion and implications for treatment margin construction.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 82, no. 3, pages e399–e407, Mar 2012. (Cité en pages 26, 168 et 191.)
- [Roland *et al.* 2010] T. Roland, C. Shi, Y. Liu, R. Crownover, P. Mavroidis et N. Papanikolaou. *Tradeoffs for assuming rigid target motion in MLC-based real time target tracking radiotherapy : a dosimetric and radiobiological analysis.* Technol Cancer Res Treat, vol. 9, no. 2, pages 199–210, Apr 2010. (Cité en page 29.)
- [Rosenzweig *et al.* 2000] K. E. Rosenzweig, J. Hanley, D. Mah, G. Mageras, M. Hunt, S. Toner, C. Burman, C. C. Ling, B. Mychalczak, Z. Fuks et S. A. Leibel. *The deep inspiration breath-hold technique in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 48, no. 1, pages 81–87, Aug 2000. (Cité en page 30.)
- [Rottmann *et al.* 2013] J. Rottmann, P. Keall et R. Berbeco. *Markerless EPID image guided dynamic multi-leaf collimator tracking for lung tumors.* Phys Med Biol, vol. 58, no. 12, pages 4195–4204, Jun 2013. (Cité en page 27.)
- [Ruan *et al.* 2007] D. Ruan, J. A. Fessler et J. M. Balter. *Real-time prediction of respiratory motion based on local regression methods.* Phys Med Biol, vol. 52, no. 23, pages 7137–7152, Dec 2007. (Cité en page 29.)
- [Röntgen 1896] W. C. Röntgen. *ON A NEW KIND OF RAYS.* Science, vol. 3, no. 59, pages 227–231, Feb 1896. (Cité en page 22.)

- [Saito *et al.* 2009] Nami Saito, Christoph Bert, Naved Chaudhri, Alexander Gemmel, Dieter Schardt, Marco Durante et Eike Rietzel. *Speed and accuracy of a beam tracking system for treatment of moving targets with scanned ion beams*. Phys Med Biol, vol. 54, no. 16, pages 4849–4862, Aug 2009. (Cité en page 29.)
- [Sarrut *et al.* 2005] David Sarrut, Vlad Boldea, Myriam Ayadi, Jean-Noël Badel, Chantal Ginestet, Sébastien Clippe et Christian Carrie. *Nonrigid registration method to assess reproducibility of breath-holding with ABC in lung cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 61, no. 2, pages 594–607, Feb 2005. (Cité en page 30.)
- [Sarrut *et al.* 2006] D. Sarrut, D. Perol, P. Pommier et C. Carrie. *[Air breath control radiotherapy in severe insufficiency respiratory patients with NSCL : application for deformable registration method in thoracic radiotherapy]*. Cancer Radiother, vol. 10, no. 6-7, pages 377–380, Nov 2006. (Cité en page 30.)
- [Schaerer *et al.* 2012] Joël Schaefer, Aurora Fassi, Marco Riboldi, Pietro Cerveri, Guido Baroni et David Sarrut. *Multi-dimensional respiratory motion tracking from markerless optical surface imaging based on deformable mesh registration*. Phys Med Biol, vol. 57, no. 2, pages 357–373, Jan 2012. (Cité en page 28.)
- [Schweikard *et al.* 2000] A. Schweikard, G. Glosser, M. Bodduluri, M. J. Murphy et J. R. Adler. *Robotic motion compensation for respiratory movement during radiosurgery*. Comput Aided Surg, vol. 5, no. 4, pages 263–277, 2000. (Cité en pages 28 et 29.)
- [Seiler *et al.* 2000] P. G. Seiler, H. Blattmann, S. Kirsch, R. K. Muench et C. Schilling. *A novel tracking technique for the continuous precise measurement of tumour positions in conformal radiotherapy*. Phys Med Biol, vol. 45, no. 9, pages N103–N110, Sep 2000. (Cité en page 27.)
- [Seppenwoolde *et al.* 2002] Yvette Seppenwoolde, Hiroki Shirato, Kei Kitamura, Shinichi Shimizu, Marcel van Herk, Joos V Lebesque et Kazuo Miyasaka. *Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 53, no. 4, pages 822–834, Jul 2002. (Cité en pages 26, 125, 129, 162 et 208.)
- [Sharp *et al.* 2004] Gregory C. Sharp, Steve B. Jiang, Shinichi Shimizu et Hiroki Shirato. *Prediction of respiratory tumour motion for real-time image-guided radiotherapy*. Phys Med Biol, vol. 49, no. 3, pages 425–440, Feb 2004. (Cité en page 29.)
- [Shirato *et al.* 2000a] H. Shirato, S. Shimizu, K. Kitamura, T. Nishioka, K. Kagei, S. Hashimoto, H. Aoyama, T. Kunieda, N. Shinohara, H. Dosaka-Akita et K. Miyasaka. *Four-dimensional treatment planning and fluoroscopic real-time tumor tracking radiotherapy for moving tumor*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 48, no. 2, pages 435–442, Sep 2000. (Cité en page 27.)
- [Shirato *et al.* 2000b] H. Shirato, S. Shimizu, T. Kunieda, K. Kitamura, M. van Herk, K. Kagei, T. Nishioka, S. Hashimoto, K. Fujita, H. Aoyama, K. Tsuchiya, K. Kudo et K. Miyasaka. *Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 48, no. 4, pages 1187–1195, Nov 2000. (Cité en page 28.)
- [Shirato *et al.* 2004] Hiroki Shirato, Yvette Seppenwoolde, Kei Kitamura, Rikiya Onimura et Shinichi Shimizu. *Intrafractional tumor motion : lung and liver*. Semin Radiat Oncol, vol. 14, no. 1, pages 10–18, Jan 2004. (Cité en page 26.)
- [Shirato *et al.* 2006] Hiroki Shirato, Keishiro Suzuki, Gregory C. Sharp, Katsuhisa Fujita, Rikiya Onimaru, Masaharu Fujino, Norio Kato, Yasuhiro Osaka, Rumiko Kinoshita, Hiroshi Taguchi, Shunsuke Onodera et Kazuo Miyasaka. *Speed and amplitude of lung tumor motion precisely detected in four-dimensional setup and in real-time tumor-tracking radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 64, no. 4, pages 1229–1236, Mar 2006. (Cité en page 28.)

- [Shirato *et al.* 2012] Hiroki Shirato, Rikiya Onimaru, Masayori Ishikawa, Jun-ichi Kaneko, Tsuguhide Takeshima, Kenta Mochizuki, Shinichi Shimizu et Kikuo Umegaki. *Real-time 4-D radiotherapy for lung cancer*. *Cancer Sci*, vol. 103, no. 1, pages 1–6, Jan 2012. (Cité en page 29.)
- [Siegel *et al.* 2013] Rebecca Siegel, Deepa Naishadham et Ahmedin Jemal. *Cancer statistics, 2013*. *CA Cancer J Clin*, vol. 63, no. 1, pages 11–30, Jan 2013. (Cité en page 16.)
- [Sirzén *et al.* 2003] Florin Sirzén, Elisabeth Kjellén, Sverre Sörensen et Eva Cavallin-Ståhl. *A systematic overview of radiation therapy effects in non-small cell lung cancer*. *Acta Oncol*, vol. 42, no. 5-6, pages 493–515, 2003. (Cité en page 18.)
- [Smith *et al.* 2009] Ryan L. Smith, Amit Sawant, Lakshmi Santanam, Raghu B. Venkat, Laurence J. Newell, Byung-Chul Cho, Per Poulsen, Herbert Catell, Paul J. Keall et Parag J. Parikh. *Integration of real-time internal electromagnetic position monitoring coupled with dynamic multileaf collimator tracking : an intensity-modulated radiation therapy feasibility study*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 74, no. 3, pages 868–875, Jul 2009. (Cité en pages 27 et 29.)
- [Sonke *et al.* 2008] Jan-Jakob Sonke, Joos Lebesque et Marcel van Herk. *Variability of four-dimensional computed tomography patient models*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 70, no. 2, pages 590–598, Feb 2008. (Cité en pages 26, 162 et 168.)
- [Spoelstra *et al.* 2009] Femke O B. Spoelstra, John R. van Sörnsen de Koste, Andrew Vincent, Johan P. Cuijpers, Ben J. Slotman et Suresh Senan. *An evaluation of two internal surrogates for determining the three-dimensional position of peripheral lung tumors*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 74, no. 2, pages 623–629, Jun 2009. (Cité en page 28.)
- [Suit *et al.* 2010] Herman Suit, Thomas DeLaney, Saveli Goldberg, Harald Paganetti, Ben Clasie, Leo Gerweck, Andrzej Niemierko, Eric Hall, Jacob Flanz, Josh Hallman et Alexei Trofimov. *Proton vs carbon ion beams in the definitive radiation treatment of cancer patients*. *Radiother Oncol*, vol. 95, no. 1, pages 3–22, Apr 2010. (Cité en pages 19 et 20.)
- [Thariat *et al.* 2013] Juliette Thariat, Jean-Michel Hannoun-Levi, Arthur Sun Myint, Te Vuong et Jean-Pierre Gérard. *Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients*. *Nat Rev Clin Oncol*, vol. 10, no. 1, pages 52–60, Jan 2013. (Cité en page 22.)
- [Tsunashima *et al.* 2004] Yoshikazu Tsunashima, Takeji Sakae, Yoshiyuki Shioyama, Kenji Kagei, Toshiyuki Terunuma, Akihiro Nohtomi et Yasuyuki Akine. *Correlation between the respiratory waveform measured using a respiratory sensor and 3D tumor motion in gated radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 60, no. 3, pages 951–958, Nov 2004. (Cité en page 28.)
- [van de Water *et al.* 2009] S. van de Water, R. Kreuger, S. Zenklusen, E. Hug et A. J. Lomax. *Tumour tracking with scanned proton beams : assessing the accuracy and practicalities*. *Phys Med Biol*, vol. 54, no. 21, pages 6549–6563, Nov 2009. (Cité en page 29.)
- [van Herk 2004] Marcel van Herk. *Errors and margins in radiotherapy*. *Semin Radiat Oncol*, vol. 14, no. 1, pages 52–64, Jan 2004. (Cité en pages 31, 162 et 163.)
- [Vedam *et al.* 2001] S. S. Vedam, P. J. Keall, V. R. Kini et R. Mohan. *Determining parameters for respiration-gated radiotherapy*. *Med Phys*, vol. 28, no. 10, pages 2139–2146, Oct 2001. (Cité en page 28.)
- [Vedam *et al.* 2004] S. S. Vedam, P. J. Keall, A. Docef, D. A. Todor, V. R. Kini et R. Mohan. *Predicting respiratory motion for four-dimensional radiotherapy*. *Med Phys*, vol. 31, no. 8, pages 2274–2283, Aug 2004. (Cité en page 29.)

- [Vedam *et al.* 2005] S. Vedam, A. Docef, M. Fix, M. Murphy et P. Keall. *Dosimetric impact of geometric errors due to respiratory motion prediction on dynamic multileaf collimator-based four-dimensional radiation delivery*. Med Phys, vol. 32, no. 6, pages 1607–1620, Jun 2005. (Cité en page 29.)
- [Verellen *et al.* 2008] Dirk Verellen, Mark De Ridder et Guy Storme. *A (short) history of image-guided radiotherapy*. Radiother Oncol, vol. 86, no. 1, pages 4–13, Jan 2008. (Cité en page 23.)
- [Verellen *et al.* 2010] D. Verellen, T. Depuydt, T. Gevaert, N. Linthout, K. Tournel, M. Duchateau, T. Reynnders, G. Storme et M. De Ridder. *Gating and tracking, 4D in thoracic tumours*. Cancer Radiother, vol. 14, no. 6-7, pages 446–454, Oct 2010. (Cité en page 27.)
- [Wade 1954] O. L. Wade. *Movements of the thoracic cage and diaphragm in respiration*. J Physiol, vol. 124, no. 2, pages 193–212, May 1954. (Cité en page 26.)
- [Wiersma *et al.* 2009] R. D. Wiersma, N. Riaz, Sonja Dieterich, Yelin Suh et L. Xing. *Use of MV and kV imager correlation for maintaining continuous real-time 3D internal marker tracking during beam interruptions*. Phys Med Biol, vol. 54, no. 1, pages 89–103, Jan 2009. (Cité en page 27.)
- [Willoughby *et al.* 2006] Twyla R. Willoughby, Alan R. Forbes, Daniel Buchholz, Katja M. Langen, Thomas H. Wagner, Omar A. Zeidan, Patrick A. Kupelian et Sanford L. Meeks. *Evaluation of an infrared camera and X-ray system using implanted fiducials in patients with lung tumors for gated radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 66, no. 2, pages 568–575, Oct 2006. (Cité en page 28.)
- [Wilson 1946] R. R. Wilson. *Radiological use of fast protons*. Radiology, vol. 47, no. 5, pages 487–491, Nov 1946. (Cité en page 23.)
- [Wolthaus *et al.* 2008] Jochem W H Wolthaus, Jan-Jakob Sonke, Marcel van Herk, José S A Belderbos, Maddalena M G Rossi, Joos V Lebesque et Eugène M F Damen. *Comparison of different strategies to use four-dimensional computed tomography in treatment planning for lung cancer patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 70, no. 4, pages 1229–1238, Mar 2008. (Cité en pages 29, 31, 126 et 167.)
- [Wong *et al.* 1999] J. W. Wong, M. B. Sharpe, D. A. Jaffray, V. R. Kini, J. M. Robertson, J. S. Stromberg et A. A. Martinez. *The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 44, no. 4, pages 911–919, Jul 1999. (Cité en page 30.)
- [Wu *et al.* 2008] Huanmei Wu, Qingya Zhao, Ross I. Berbeco, Seiko Nishioka, Hiroki Shirato et Steve B. Jiang. *Gating based on internal/external signals with dynamic correlation updates*. Phys Med Biol, vol. 53, no. 24, pages 7137–7150, Dec 2008. (Cité en page 28.)
- [Wu *et al.* 2012] Junqing Wu, Dan Ruan, Byungchul Cho, Amit Sawant, Jay Petersen, Laurence J. Newell, Herbert Cattell et Paul J. Keall. *Electromagnetic detection and real-time DMLC adaptation to target rotation during radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 82, no. 3, pages e545–e553, Mar 2012. (Cité en pages 27 et 29.)
- [Xi *et al.* 2009] Mian Xi, Meng-Zhong Liu, Qiao-Qiao Li, Ling Cai, Li Zhang et Yong-Hong Hu. *[Analysis of abdominal organ motion using four-dimensional CT]*. Ai Zheng, vol. 28, no. 9, pages 989–993, Sep 2009. (Cité en page 26.)
- [Xu *et al.* 2006] Tong Xu, Jerry T. Wong, Polad M. Shikhaliev, Justin L. Ducote, Muthana S. Al-Ghazi et Sabee Molloy. *Real-time tumor tracking using implanted positron emission markers : Concept and simulation study*. Med Phys, vol. 33, no. 7, pages 2598–2609, 2006. (Cité en page 27.)

- [Yan *et al.* 1997] D. Yan, F. Vicini, J. Wong et A. Martinez. *Adaptive radiation therapy*. Phys Med Biol, vol. 42, no. 1, pages 123–132, Jan 1997. (Cité en page 23.)
- [Yan *et al.* 2012] Huagang Yan, Haiyun Li, Zhixiang Liu, Ravinder Nath et Wu Liu. *Hybrid MV-kV 3D respiratory motion tracking during radiation therapy with low imaging dose*. Phys Med Biol, vol. 57, no. 24, pages 8455–8469, Dec 2012. (Cité en page 27.)
- [Yang *et al.* 2012] Yin Yang, Zichun Zhong, Xiaohu Guo, Jing Wang, John Anderson, Timothy Solberg et Weihua Mao. *A novel markerless technique to evaluate daily lung tumor motion based on conventional cone-beam CT projection data*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 82, no. 5, pages e749–e756, Apr 2012. (Cité en page 27.)
- [Yu & Tang 2011] Cedric X. Yu et Grace Tang. *Intensity-modulated arc therapy : principles, technologies and clinical implementation*. Phys Med Biol, vol. 56, no. 5, pages R31–R54, Mar 2011. (Cité en page 23.)
- [Yun *et al.* 2013] Jihyun Yun, Keith Wachowicz, Marc Mackenzie, Satyapal Rathee, Don Robinson et B. G. Fallone. *First demonstration of intrafractional tumor-tracked irradiation using 2D phantom MR images on a prototype linac-MR*. Med Phys, vol. 40, no. 5, page 051718, May 2013. (Cité en pages 27 et 29.)
- [Zhang *et al.* 2003] Tiezhi Zhang, Harry Keller, Matthew J. O'Brien, Thomas R. Mackie et Bhudatt Paliwal. *Application of the spirometer in respiratory gated radiotherapy*. Med Phys, vol. 30, no. 12, pages 3165–3171, Dec 2003. (Cité en pages 28 et 64.)
- [Zhong *et al.* 2013] Y. Zhong, K. Stephans, P. Qi, N. Yu, J. Wong et P. Xia. *Assessing Feasibility of Real-time Ultrasound Monitoring in Stereotactic Body Radiotherapy of Liver Tumors*. Technol Cancer Res Treat, vol. 12, no. 3, pages 243–250, Jun 2013. (Cité en page 28.)
- [Zimmerman *et al.* 2009] Jens Zimmerman, Stine Korreman, Gitte Persson, Herb Cattell, Michelle Svatos, Amit Sawant, Raghu Venkat, David Carlson et Paul Keall. *DMLC motion tracking of moving targets for intensity modulated arc therapy treatment : a feasibility study*. Acta Oncol, vol. 48, no. 2, pages 245–250, 2009. (Cité en page 29.)

Acquisition d'images TDM en présence de mouvements respiratoires

Sommaire

2.1	Introduction	52
2.1.1	La tomodensitométrie	52
2.1.1.1	Les différentes générations de tomodensitomètres	53
2.1.1.2	Les détecteurs multi-barrettes	55
2.1.1.3	La course à la résolution temporelle	56
2.1.1.4	Les modes d'acquisition	56
2.1.1.5	La dose en scanographie	57
2.1.1.6	Les paramètres d'acquisition et leur influence	59
2.1.2	Cas du mouvement respiratoire	62
2.1.3	La tomodensitométrie 4D	63
2.1.3.1	Principe	63
2.1.3.2	La projection des intensités maximales	65
2.1.4	Les artéfacts de mouvement	66
2.2	Contributions	69
2.2.1	Optimisation des paramètres d'acquisition 3D	69
2.2.2	Optimisation des paramètres d'acquisition 4D	79
2.2.2.1	Introduction	79
2.2.2.2	Matériels et méthodes	79
2.2.2.3	Résultats	82
2.2.2.4	Discussion et conclusion	85
2.2.3	Détection automatique des artéfacts de mouvements	87
2.2.3.1	Introduction	87
2.2.3.2	Matériel et méthodes	88
2.2.3.3	Résultats	92
2.2.3.4	Discussion et conclusion	94
2.3	Conclusion du chapitre	95
	Bibliographie	96

2.1 Introduction

Que ce soit en radiothérapie par photons ou par ions légers, la planification de traitement requiert l'acquisition d'images anatomiques volumiques du patient. Ces images permettent de simuler le dépôt de dose dû aux interactions des rayonnements ionisants avec les tissus à l'aide d'un TPS. La TDM est la modalité d'imagerie la mieux adaptée à ce type d'application. Dans le cas du traitement de tumeurs pulmonaires, des précautions sont à prendre quant au choix des paramètres d'acquisition en raison de la mobilité des structures due à la respiration. Ces paramètres ont une influence sur la qualité d'image ainsi que sur la dose délivrée au patient liée à l'imagerie. De plus, suite aux développements technologiques récents, la TDM 4D est fortement recommandée [Keall *et al.* 2006] pour l'imagerie des tumeurs mobiles. Cependant, les paramètres recommandés par les constructeurs ne sont pas toujours optimaux et adaptés aux contraintes liées à la planification de traitements. Ils doivent donc être ajustés en tenant compte des paramètres de la respiration afin de limiter l'apparition d'artéfacts induits par le mouvement.

Dans ce chapitre, nous détaillerons tout d'abord les concepts liés à la TDM, les particularités de la TDM 4D, ainsi que l'influence des différents paramètres d'acquisition. Deux études portant sur la méthodologie d'optimisation des paramètres pour l'acquisition de tumeurs soumises à la respiration seront ensuite décrites. Finalement, une méthode originale de détection automatique des artéfacts dus au mouvement sera décrite et utilisée pour évaluer l'impact de l'optimisation des paramètres d'acquisition sur la présence d'artéfacts de mouvement dans un grand nombre d'images de patients.

2.1.1 La tomodensitométrie

La tomographie correspond à l'imagerie d'un paramètre physique d'un volume d'intérêt sous la forme d'un ensemble de coupes. Elle est réalisée en mesurant l'interaction d'un rayonnement avec la matière, ou bien le patient dans un contexte clinique. En fonction de la nature du rayonnement utilisé, différents paramètres du patient peuvent être imagés, donnant accès à des informations anatomiques ou fonctionnelles. En particulier, la mesure de l'atténuation d'un faisceau de rayons X traversant le patient peut être réalisée. Cette modalité d'imagerie anatomique est appelée tomodensitométrie. Elle consiste à soumettre le patient à un rayonnement X au moyen d'un tube à rayons X et à mesurer le rayonnement transmis (tomographie de transmission) au travers du patient grâce à un capteur placé à l'opposé de la source. Le dispositif d'acquisition associant le tube à rayons X et le capteur est appelé tomographe (ou scanner) X ou tomodensitomètre. En multipliant les angles d'incidence du faisceau, il est possible de reconstruire la cartographie volumique des coefficients d'atténuation (voir Figure 2.1). Ils sont définis selon la loi de Beer-Lambert :

$$I_d = I_0 \times e^{-\mu \cdot x} \quad (2.1)$$

avec I_d l'intensité du rayonnement au niveau du détecteur (après avoir traversé les tissus), I_0 l'intensité initiale du faisceau, μ le coefficient d'atténuation des tissus traversés et x l'épaisseur des tissus traversés.

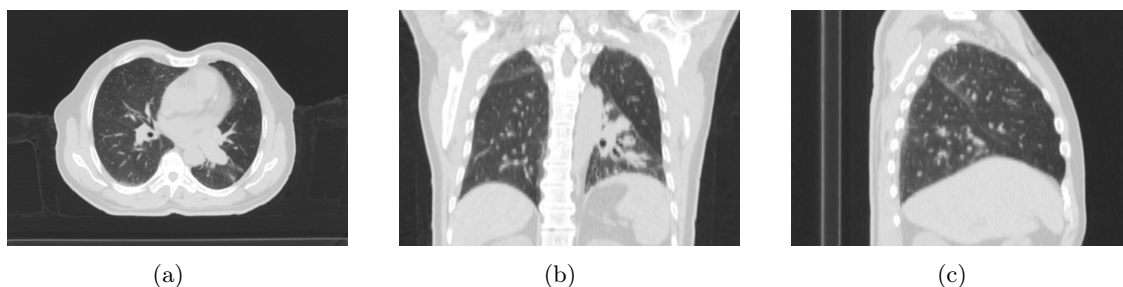


FIGURE 2.1 – Exemple d’images tomodensitométriques : (a) vue axiale, (b) vue coronale, (c) vue sagittale.

Conventionnellement, à chaque voxel de l’image est attribué un nombre scanner (HU) exprimé en unités Hounsfield (du nom de son inventeur, Godfrey N. Hounsfield). Ainsi, selon leur coefficient d’atténuation, les tissus possèdent des nombres scanner spécifiques (voir Figure 2.2) définis selon l’Équation 2.2 :

$$HU = 1000 \times \frac{\mu_{tissu} - \mu_{eau}}{\mu_{eau}} \quad (2.2)$$

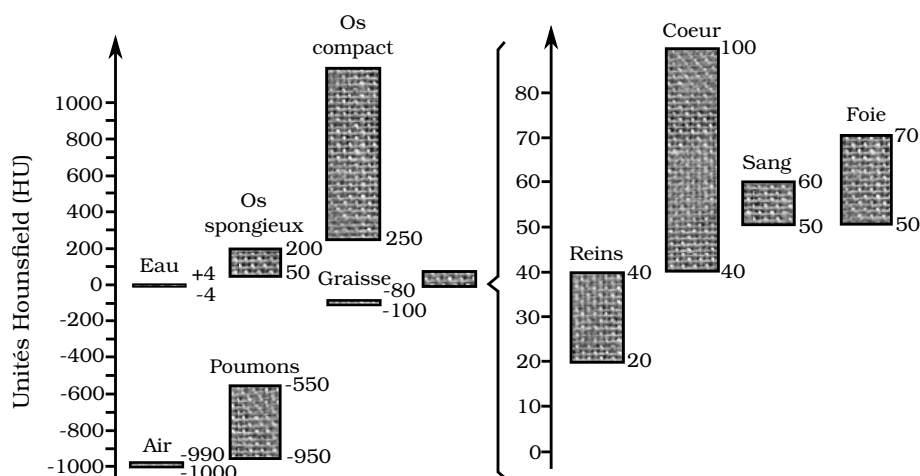


FIGURE 2.2 – Échelle des unités Hounsfield pour différents tissus biologiques [Bruder et al. 2004].

Les rayons X interagissent essentiellement avec le cortège électronique des atomes de la matière. Ils sont atténués en fonction de leur énergie et de la densité électronique des tissus traversés. Par étalonnage, il est donc possible de convertir les unités Hounsfield en densités électroniques afin de simuler, à l’aide du TPS, la dose déposée par les rayons X utilisés pour le traitement, d’énergie différente.

2.1.1.1 Les différentes générations de tomodensitomètres

Depuis la mise au point du premier scanner en 1972 par Godfrey N. Hounsfield [Hounsfield 1973], ce dispositif a fait l’objet de nombreuses évolutions [Goldman 2007, Kalender 2006], à la fois liées aux innovations technologiques et à l’augmentation de la puissance de calcul des ordinateurs utilisés pour l’acquisition et la reconstruction des coupes.

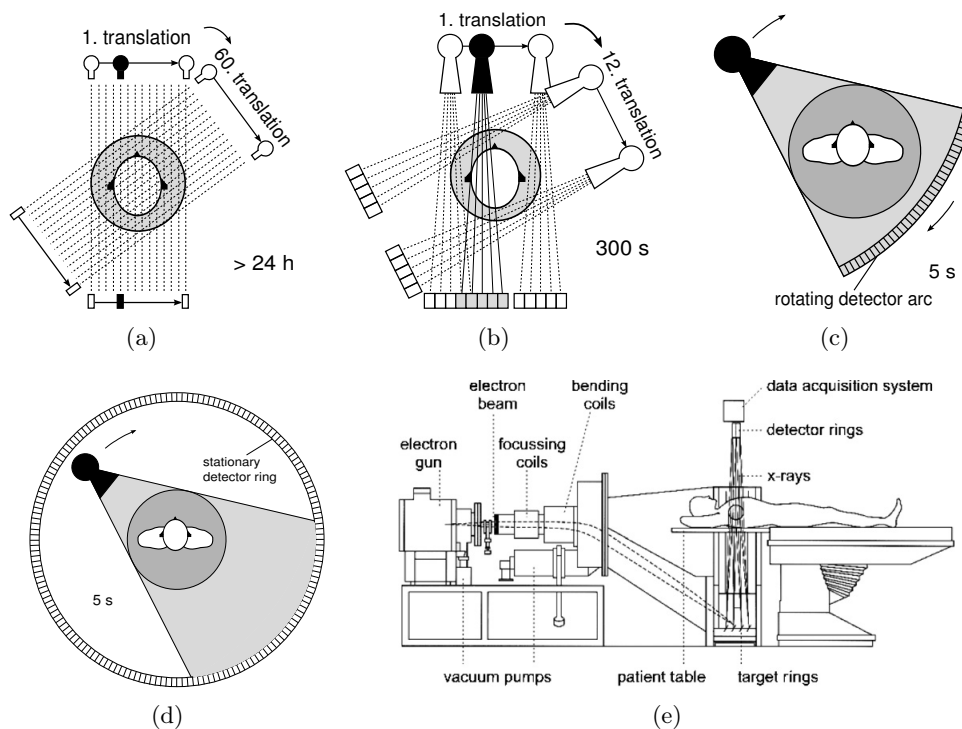


FIGURE 2.3 – (a) Première, (b) deuxième, (c) troisième, (d) quatrième et (e) cinquième générations de tomographes X [Kalender 2006].

Le scanner imaginé par Godfrey N. Hounsfield constitue la première génération de tomodensitomètres (Figure 2.3(a)). Il était composé d'une source de rayons X émettant un fin faisceau¹ en direction d'un élément de détection unique. L'ensemble source-détecteur était déplacé en translation afin de balayer le volume d'intérêt, puis, il subissait une rotation afin d'acquérir les données d'atténuation selon d'autres incidences. La durée de l'acquisition des données nécessaires à la reconstruction d'une coupe était d'environ 20 minutes.

Face à des temps d'acquisition très longs, la deuxième génération de scanners est apparue rapidement (Figure 2.3(b)). Utilisant le même mouvement de translation-rotation que la première génération, cette évolution est caractérisée par l'utilisation de plusieurs éléments de détection placés en regard d'une source produisant un faisceau en forme d'éventail². Grâce à l'acquisition simultanée de plusieurs mesures, la durée d'acquisition des données d'une coupe était de moins d'une minute.

La troisième génération constitue une évolution majeure, avec la suppression du mouvement de translation (Figure 2.3(c)). Pour cela, un ensemble de détecteurs placés en arc de cercle, appelé barrette de détection, associé à un large faisceau *fan-beam*, permet de couvrir tout le volume d'intérêt. Cette génération de scanners est aujourd'hui largement commercialisée et le temps d'acquisition d'une coupe (temps d'une rotation) est inférieur à 0,5 secondes.

1. En anglais : *pencil beam*

2. En anglais : *fan beam*

Afin de limiter le nombre d'éléments en mouvement et ainsi de pouvoir augmenter encore la vitesse de rotation, il a été imaginé une quatrième génération (Figure 2.3(d)). Les détecteurs ne tournent plus avec la source mais sont organisés en couronne de détection autour du patient. Pour les applications cliniques, cette génération n'a pas connu l'essor de la troisième génération en raison d'un coût élevé et d'une sensibilité au rayonnement diffusé plus importante.

Enfin, il est parfois admis une cinquième génération de scanners dits "ultra-rapides" (Figure 2.3(e)). Dans ce cas, le canon à électrons servant à la production des rayons X est fixe. C'est le faisceau d'électrons qui est dévié sur des cibles pour produire des rayons X en direction des détecteurs, fixes eux aussi. Ce type de scanner sans mouvement mécanique a été principalement utilisé pour des explorations thoraciques, nécessitant d'acquérir des données très rapidement, dans une phase particulière du cycle cardiaque ou respiratoire. Les premières acquisitions résolues en temps ont vu le jour avec cette génération [Ross *et al.* 1990] (voir paragraphe 2.1.3). Elle est également aujourd'hui abandonnée pour des raisons de coût et de qualité d'image.

2.1.1.2 Les détecteurs multi-barrettes

Parmi les évolutions majeures des tomographes X, celle qui consiste à augmenter la longueur d'exploration en une rotation est probablement la plus constante depuis la naissance des scanners de troisième génération. Toujours en vue de réduire les temps d'acquisition, plusieurs barrettes de détecteurs sont désormais juxtaposées. On trouve maintenant des scanners comportant jusqu'à 320 barrettes, ce qui permet d'acquérir simultanément un grand nombre de coupes et de réaliser certains examens volumiques en une seule rotation [Rybicki *et al.* 2008]. Ainsi, depuis les premiers scanners de troisième génération, les faisceaux de rayons X ont évolué d'un faisceau en éventail à des géométries coniques (voir Figure 2.4).

Un paramètre d'acquisition important apparaît avec l'utilisation de détecteurs multi-barrettes : *la largeur de collimation*. Elle représente la dimension longitudinale de la zone du détecteur utilisée pour l'acquisition des données, sur laquelle est conformé le faisceau. Elle est égale à un multiple entier de la largeur d'une barrette.

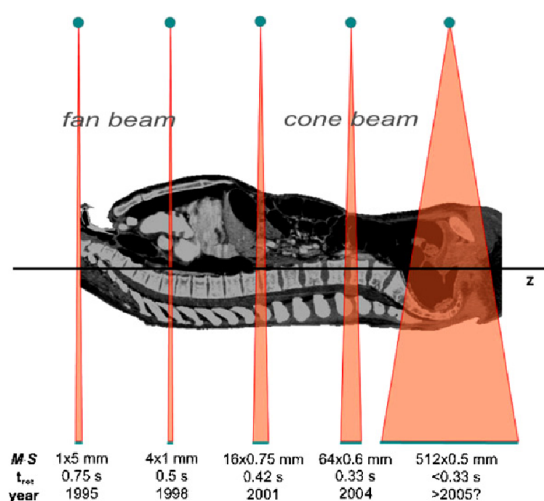


FIGURE 2.4 – Évolution de la géométrie des faisceaux des scanners de troisième génération avec l'apparition des technologies multi-barrettes [Kalender 2006].

2.1.1.3 La course à la résolution temporelle

La résolution temporelle constitue un axe d'amélioration critique lorsqu'il s'agit d'acquérir des images de structures en mouvement comme celles soumises aux battements cardiaques (cœur, vaisseaux) ou celles soumises aux mouvements respiratoires (poumons, foie, reins) [Taguchi & Anno 2000]. Dans cette optique, l'augmentation de la vitesse de rotation de l'ensemble source-détecteur a fait l'objet de nombreuses innovations. Récemment, des scanners à double source ont aussi été développés [Flohr *et al.* 2006]. Ces systèmes mettent en mouvement deux ensembles source-détecteur, permettant d'accroître la quantité de données acquises simultanément (voir Figure 2.5).

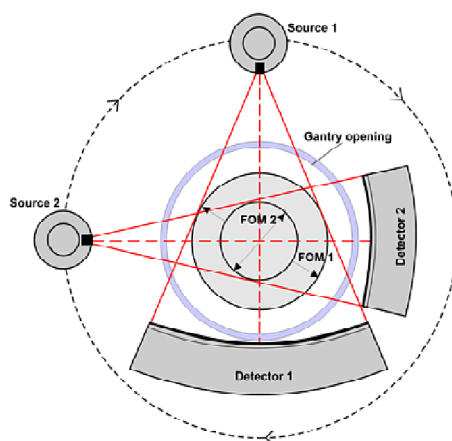


FIGURE 2.5 – Représentation schématique d'un scanner à double source [Kalender 2006].

Un autre avantage associé aux systèmes à double source est la possibilité d'acquérir simultanément des données avec deux énergies de rayons X différentes. En profitant du fait que les rayons X sont atténués différemment en fonction de leur énergie et de la densité électronique des tissus traversés, il devient possible de discriminer des tissus qui ne le seraient pas en utilisant une seule énergie [Johnson *et al.* 2007].

2.1.1.4 Les modes d'acquisition

Afin d'explorer de grands volumes, il est nécessaire de déplacer la table sur laquelle est installé le patient pour acquérir des données à différentes positions. Il existe deux modes d'acquisition volumique, correspondant à deux modes de déplacement de la table.

- **Le mode axial** : Ce mode d'acquisition, également appelé mode séquentiel, est celui initialement proposé pour les premières générations de scanners. Les données étaient alors acquises en effectuant une rotation de l'ensemble source-détecteur autour du patient, puis la table était déplacée pour acquérir une autre région. Entre deux régions acquises, la rotation était stoppée car le câblage ne permettait pas une rotation continue. Sont ensuite apparus des systèmes capables de tourner de manière continue, facilitant et accélérant l'acquisition. Il est aussi possible d'effectuer plusieurs rotations pour une même position de la table afin d'augmenter la quantité de données acquises. On parle alors d'acquisition en mode *ciné*.

- **Le mode hélicoïdal** : En plus de faciliter et accélérer l'acquisition en mode axial, les systèmes à rotation continue ont donné naissance à ce nouveau mode d'acquisition, également appelé *mode spiralé* [Kalender *et al.* 1990]. La table est déplacée en continu pendant la rotation de l'ensemble source-détecteur et l'acquisition des données est réalisée sans interruption, réduisant encore le temps d'un examen volumique (voir Figure 2.6). La description du schéma d'acquisition d'un scanner hélicoïdal implique l'introduction d'un paramètre spécifique à ce mode : le facteur d'avancement de la table. Ce paramètre sans dimension appelé *pitch*³ représente le pas de l'hélice que dessine l'ensemble source-détecteur autour du patient, divisé par la largeur de collimation. Autrement dit, il correspond au nombre de largeurs de collimation parcouru en une rotation. Ainsi, il permet de quantifier le recouvrement des données acquises entre deux rotations successives. Un pitch de 1 signifie qu'aucun recouvrement n'a lieu, la table se déplace d'une largeur de collimation à chaque tour.

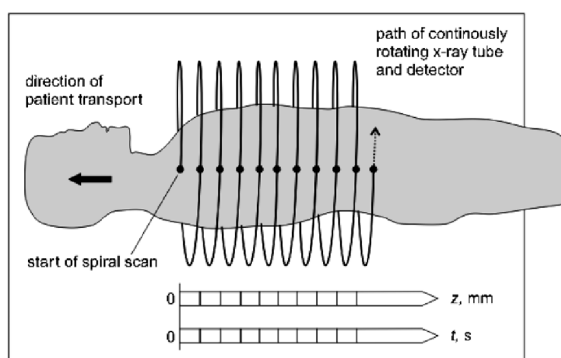


FIGURE 2.6 – Représentation schématique du mode d'acquisition scanner hélicoïdal [Kalender 2006].

2.1.1.5 La dose en scanographie

L'exposition à des rayonnements ionisants tels que les rayons X représente un risque potentiel pour la santé du patient, notamment celui de développer des cancers dits radio-induits plusieurs années après l'exposition. Il est donc primordial de maintenir cette exposition à des niveaux aussi faibles que possible, compte tenu des objectifs cliniques. En outre, la limitation de l'exposition des enfants doit faire l'objet d'une attention particulière [ICRU 2005, IAEA 2007, McCollough *et al.* 2008, Mathews *et al.* 2013].

– L'index de dose scanographique

En scanographie, la dose moyenne absorbée dans un volume est quantifiée par l'index de dose scanographique (IDS)⁴. Cette grandeur, exprimée en milligrays (mGy), correspond à l'intégrale de la dose le long de l'axe de rotation, pour une rotation unique de 360°, divisée par la largeur de collimation (voir Équation 2.3) :

$$IDS = \frac{1}{L_{coll}} \int_{-\infty}^{+\infty} D(z) dz \quad (2.3)$$

avec D la dose moyenne absorbée dans le volume, z l'axe de rotation du scanner et L_{coll} la largeur de collimation. Ceci permet de prendre en compte la pénombre

3. Dénomination anglaise adoptée internationalement

4. En anglais : *computed tomography dose index (CTDI)*

de la dose, déposée en dehors de la zone de collimation, ne faisant pas partie du rayonnement utile pour la formation de l'image mais contribuant à la dose. Il est ainsi possible de comparer la dose délivrée par différents examens et différentes installations sans tenir compte de la longueur d'exploration qui peut varier d'un examen à l'autre.

En pratique, la mesure de l'IDS est réalisée à l'aide de chambres d'ionisation (chambres crayon) intégrant la dose sur toute la longueur de leur volume sensible qui est conventionnellement de 100 mm. La grandeur mesurée est donc :

$$IDS_{100} = \frac{1}{L_{coll}} \int_{-50}^{+50} D(z) dz \quad (2.4)$$

Cependant, la dose varie en fonction de la distance à l'axe de rotation. En mesurant l' IDS_{100} au centre et en périphérie du volume d'intérêt, il est possible de déterminer l'index de dose scanographique pondéré (IDSP)⁵ selon l'Équation 2.5 :

$$IDSP = \frac{1}{3} \times IDS_{100,c} + \frac{2}{3} \times IDS_{100,p} \quad (2.5)$$

avec $IDS_{100,c}$ la dose mesurée au centre et $IDS_{100,p}$ la dose mesurée en périphérie.

Dans le cas l'une acquisition en mode hélicoïdal, on définit l'index de dose scanographique volumique (IDSV)⁶ selon l'Équation 2.6 qui permet de prendre en compte le fait que la partie irradiée du volume varie au cours d'une rotation.

$$IDSV = \frac{IDSP}{pitch} \quad (2.6)$$

– Le produit dose*longueur

La dose totale délivrée lors d'un examen est quantifiée par le produit dose*longueur (PDL) qui est égale au produit de l'IDSP (ou IDS_V en mode hélicoïdal) par la longueur d'exploration L . Il est donc exprimé en milligrays centrimètres (mGy.cm) :

$$PDL_{axial} = IDSP \times L \quad (2.7) \quad PDL_{spiral} = IDS_V \times L \quad (2.8)$$

– La dose efficace

L'IDS et le PDL représentent des doses absorbées et sont exprimées en Gy. Afin d'estimer le risque pour le patient on définit la dose efficace, notée E , qui tient compte de la sensibilité des différents organes de la zone explorée. Contrairement à la dose absorbée, qui représente une quantité d'énergie absorbée par unité de masse, la dose efficace n'est pas mesurable. Elle est exprimée en millisieverts (mSv). Il est possible de l'estimer à partir du PDL et de facteurs de conversion e_{PDL} pour des examens types (voir Tableau 2.1).

5. En anglais : *weighted computed tomography dose index (CTDI_w)*

6. En anglais : *volume computed tomography dose index (CTDI_{vol})*

Région explorée	Adulte	Enfant			
		0 an	1 an	5 ans	10 ans
Tête & cou	0,0031	0,013	0,0085	0,0057	0,0042
Tête	0,0021	0,011	0,0067	0,0040	0,0032
Cou	0,0059	0,017	0,012	0,011	0,0079
Thorax	0,014	0,039	0,026	0,018	0,013
Abdomen / pelvis	0,015	0,049	0,030	0,020	0,015
Tronc	0,015	0,044	0,028	0,019	0,014

TABEAU 2.1 – Facteurs de conversion e_{PDL} pour passer du PDL à la dose efficace : $E = PDL \times e_{PDL}$ avec e_{PDL} exprimée en $(mSv.mGy^{-1}.cm^{-1})$ [McCollough et al. 2008].

– Les niveaux de référence

Par l'arrêté du 24 octobre 2011, la législation française prévoit des niveaux de référence diagnostiques en scanographie, concernant l'IDSV et de PDL. Ce sont des niveaux de dose qui ne devraient pas être dépassés pour les procédures courantes si les bonnes pratiques en matière de diagnostic et de performances techniques sont appliquées. Ils sont établis sur la base des pratiques courantes pour des examens types et représentent les niveaux de dose en dessous desquels 75% des installations se situent. Chaque année, chaque service est tenu de mesurer ses niveaux de dose et de les communiquer à l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN) afin d'ajuster progressivement les niveaux de référence. Le Tableau 2.2 détaille les niveaux de référence prévus par l'arrêté du 24 octobre 2011 en scanographie.

Examen	Adulte		Enfant					
			10 kg (1 an)		20 kg (5 ans)		30 kg (10 ans)	
	IDSV	PDL	IDSV	PDL	IDSV	PDL	IDSV	PDL
Encéphale	65	1050	30	420	40	600	50	900
Thorax	15	475	3	30	4	65	5	140
Abdomen-pelvis	17	800	4	80	5	120	7	245
Thorax-abdomen-pelvis	20	1000	-	-	-	-	-	-
Rachis lombaire	45	700	-	-	-	-	-	-
Massif facial	-	-	25	200	25	275	25	300
Rochers	-	-	45	160	70	280	85	340

TABEAU 2.2 – Les niveaux de référence diagnostiques prévus par l'arrêté du 24 octobre 2011 en scanographie en termes d'IDSV (en mGy) et de PDL (mGy.cm). Lorsqu'aucune valeur n'est donnée, cela signifie que la législation ne précise pas de niveau de référence mais cela ne signifie pas que la dose délivrée ne doit pas faire l'objet d'une attention particulière. Elle doit dans tous les cas être maintenue à un niveau le plus bas possible.

2.1.1.6 Les paramètres d'acquisition et leur influence

Différents paramètres permettent de définir la façon dont les données sont acquises et reconstruites en tomographie, que ce soit au niveau du tube à rayons X (voir Figure 2.7) ou du détecteur. Ces paramètres ont une influence à la fois sur la dose délivrée au patient et sur la qualité des images reconstruites. Une très bonne qualité d'image en termes de contraste⁷ ou de bruit⁸ est accessible avec les scanners actuels, mais ceci est au

7. Capacité du système à différencier des structures de densités voisines

8. Variabilité des nombres scanner au sein d'une région de densité homogène

prix d'une augmentation de la dose délivrée au patient. En effet, la dose est inversement proportionnelle au carré du bruit (voir Figure 2.8). Un compromis est donc à établir entre la qualité d'image requise et la dose délivrée au patient.

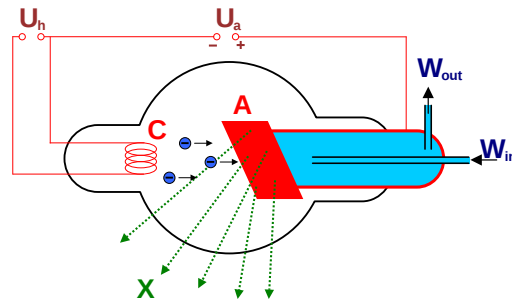


FIGURE 2.7 – Principe de fonctionnement d'un tube à rayons X refroidi par eau. Abréviations : K = cathode, A = anode, X = rayons X, W_{in} = entrée d'eau, W_{out} = sortie d'eau, U_h = tension de production, U_a = tension d'accélération [domaine public : http://en.wikipedia.org/wiki/X-ray_tube].

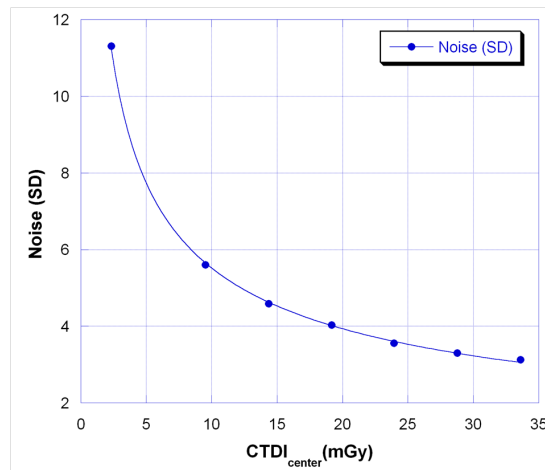


FIGURE 2.8 – Relation entre la dose et le bruit. $dose = \frac{\beta}{\text{bruit}^2}$, β dépend de la taille du patient [PHILIPS Medical Systems]. Abréviations : SD = écart-type.

Parmi les paramètres d'acquisition qui influent sur la dose et la qualité d'image, on trouve :

- **L'intensité et la charge du tube** : Le courant qui circule dans le filament (cathode) provoque un échauffement de ce dernier, libérant des électrons par ionisation. L'intensité de ce courant, exprimée en milliampères (mA), conditionne la quantité d'électrons et donc la quantité de rayons X produits. Si l'on intègre cette intensité sur le temps de production du tube, on obtient la charge, exprimée en milliampères secondes (mAs), et habituellement donnée pour une coupe. La dose augmente avec la charge alors que le bruit diminue (voir Figure 2.9(a)). La charge varie de quelques dizaines à plusieurs centaines de mAs pour des applications cliniques.
- **La tension du tube** : La différence de potentiel entre le filament (cathode) et la cible (anode) accélère les électrons en direction de la cible. L'interaction des électrons avec la cible génère des rayons X par rayonnement de freinage et fluorescence X. La tension peut varier au cours de l'exposition, en particulier pour

les systèmes d'anciennes générations, en fonction de qualité du redressement du courant alternatif du secteur. La tension crête est alors considérée et exprimée en kilovolts "*peak*" (kVp). Pour les équipements modernes, la tension varie très peu et est parfois simplement exprimée en kilovolts (kV). Elle agit à la fois sur le débit et sur l'énergie des rayons X produits. La dose augmente fortement avec la tension. De plus, la différence d'atténuation des rayons X entre les différents tissus diminue lorsque l'énergie augmente, dégradant le contraste. Par contre, des rayons X peu énergétiques sont très atténués et fortement diffusés par les tissus traversés. Le bruit diminue lorsque la tension augmente (voir Figure 2.9(b)). La tension du tube est de l'ordre de la centaine de kilovolts pour les applications médicales.

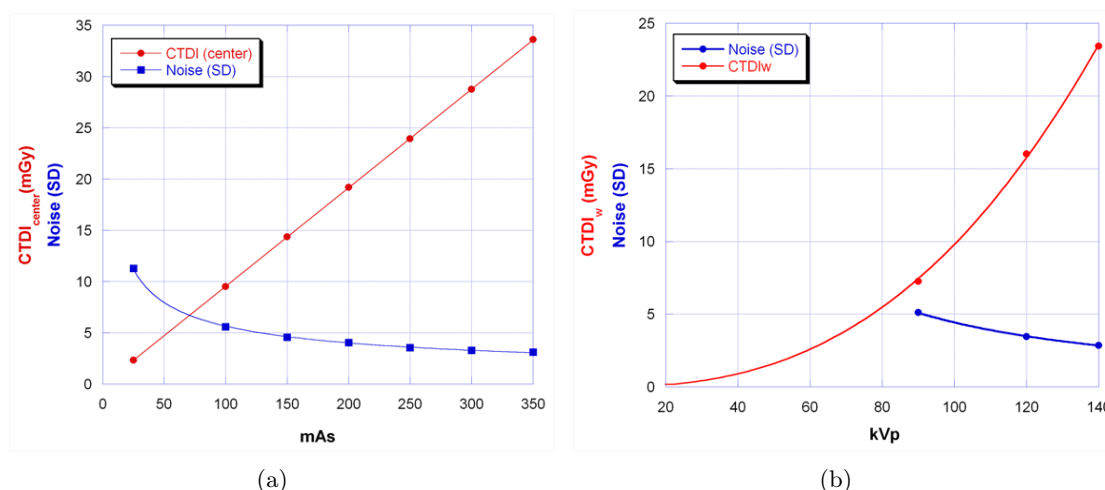


FIGURE 2.9 – Évolution (en bleu) du bruit dans les images scanner reconstruites et (en rouge) de la dose délivrée au patient en fonction (a) de la charge et (b) de la tension crête du tube à rayons X. Abréviations : SD = écart-type. [PHILIPS Medical Systems].

- **La largeur de collimation** (voir paragraphe 2.1.1.2) : Du fait de la pénombre du faisceau (indépendante de la largeur de collimation), la part de rayonnement inutilisée pour la reconstruction (et donc la dose inutilement délivrée) augmente lorsque la largeur de collimation diminue.
- **Le pitch** (voir paragraphe 2.1.1.4) : L'augmentation du pitch diminue le recouvrement des données acquises et permet donc de réduire la dose délivrée puisqu'une même quantité de rayonnement peut être émise pour une longueur d'exploration plus grande. Cependant, cette diminution de recouvrement entraîne une augmentation du bruit. Pour compenser l'impact du pitch sur la dose délivrée, certains constructeurs proposent des acquisitions à charge (et donc dose) constante. En diminuant le pitch, le temps d'irradiation augmente, la solution consiste donc à abaisser automatiquement l'intensité du tube.
- **L'épaisseur de coupe de reconstruction** : Elle correspond à l'épaisseur des coupes reconstruites. Lorsque l'épaisseur de reconstruction diminue, la résolution spatiale⁹ est améliorée mais le bruit dans les images reconstruites augmente. En effet, lorsque l'épaisseur de reconstruction diminue, le nombre d'éléments de détection (et donc la quantité de données) impliqués dans la reconstruction de chaque coupe diminue aussi.

9. Capacité du système à discerner des structure petites et proches

- **Le champ de vue de reconstruction (DFOV)** ¹⁰ : C'est la taille du champ circulaire reconstruit. Ainsi, pour une taille de matrice de reconstruction donnée en pixels (par exemple 512 x 512), lorsque le DFOV diminue, la taille physique de chaque pixel reconstruit diminue aussi. La résolution spatiale est alors améliorée mais le bruit dans l'image augmente. En effet, de même que pour l'épaisseur de coupe de reconstruction, la diminution de la taille des pixels implique une diminution de la quantité de données utilisée pour reconstruire chacun d'eux. Le DFOV est à différencier du champ de vue d'acquisition (SFOV) ¹¹ qui représente la taille du champ circulaire d'acquisition couvert par le faisceau.

Le Tableau 2.3 résume l'influence des paramètres décrits précédemment sur la dose délivrée au patient et sur la qualité d'image.

Paramètres influents	Domaine d'influence	Paramètres impactés	Relation
Charge (mAs)	Dose	$IDSP$	$IDSP \propto mAs$
	Qualité Image	$bruit$	$bruit \propto 1/\sqrt{mAs}$
Tension (kVp)	Dose	$IDSP$	$IDSP \propto kVp^b *$
	Qualité Image	$bruit$ $contraste$	$bruit \propto 1/kVp^{b/2} *$ $contraste \downarrow$ si $kVp \uparrow$
Largeur de collimation (L_{coll})	Dose	$IDSP$	$IDSP \propto 1/L_{coll}$
Pitch	Dose	$IDSV$	$IDSV \propto 1/pitch$
	Qualité Image	$bruit$	$bruit \uparrow$ si $pitch \uparrow$
Épaisseur de reconstruction (E_{rec})	Qualité Image	$bruit$	$bruit \propto 1/\sqrt{E_{rec}}$
Champ de vue de reconstruction ($DFOV$)	Qualité Image	$bruit$	$bruit \propto 1/\sqrt{DFOV}$

TABLEAU 2.3 – Les paramètres d'acquisition scanner et leur influence. * $b \approx 2 - 3$.

2.1.2 Cas du mouvement respiratoire

En présence de mouvement, il convient d'ajuster les paramètres d'acquisition tomodensitométriques afin de garantir un échantillonnage correct du mouvement des structures. Il est nécessaire de s'assurer que les mouvements relatifs de la table et des structures permettent d'acquérir les données d'un cycle respiratoire complet pour chaque position. On parle alors d'acquisition "lente" ¹² [Lagerwaard *et al.* 2001]. Ainsi, en fonction du mode d'acquisition, ciné ou hélicoïdal (voir paragraphe 2.1.1.4), une condition est à respecter [Pan 2005] :

- **En mode ciné :**

$$T_{pos} \geq T_{res} + T_{acq} \quad (2.9)$$

avec T_{pos} le temps passé à chaque position, T_{res} la période respiratoire et T_{acq} la durée minimale d'acquisition des données d'une coupe.

- **En mode hélicoïdal :**

$$pitch \leq \frac{T_{rot}}{T_{res} + T_{acq}} \quad (2.10)$$

avec T_{rot} la période de rotation.

10. En anglais : display field of view

11. En anglais : scan field of view

12. Par opposition à une acquisition "conventionnelle" (exploration rapide) ne tenant pas compte du mouvement respiratoire mais uniquement de la qualité d'image en termes de bruit et de contraste.

T_{acq} est égale à la période de rotation du tube si la reconstruction d'une coupe se fait avec les données acquises sur une rotation complète. T_{acq} est égale à 2/3 de la période de rotation du tube si la reconstruction d'une coupe se fait avec les données acquises sur une demi-rotation. Pour certains scanners utilisés en mode hélicoïdal tels que les scanners Philips, le pitch maximal dépend aussi de la géométrie du scanner et du DFOV [Philips 2013] :

$$pitch \leq \frac{T_{rot}}{T_{res}} \left(1 - \frac{DFOV}{2R_s} \right) \quad (2.11)$$

avec R_s la distance entre la source et l'isocentre.

L'acquisition TDM 3D standard de structures mobiles aboutit à la formation d'un flou cinétique (absence de netteté des contours des structures mobiles) dans les images reconstruites, restituant l'excursion des objets en mouvement (voir Figure 2.10).

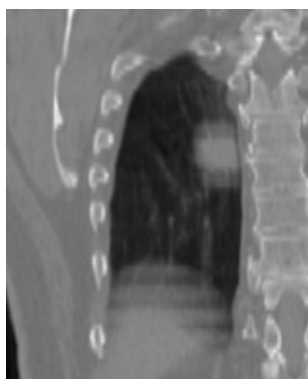


FIGURE 2.10 – Illustration du flou cinétique dû au mouvement des structures lors d'une acquisition TDM 3D standard.

En plus de l'excursion du mouvement, il est parfois aussi nécessaire de connaître la position des structures à chaque instant. C'est pourquoi des scanners 4D ont été mis au point. Les détails du fonctionnement de ces systèmes et de leur utilisation sont développés dans la partie suivante.

2.1.3 La tomodensitométrie 4D

2.1.3.1 Principe

Essentiellement utilisée pour les explorations cardiaques, thoraciques ou abdominales, la TDM 4D consiste à synchroniser l'acquisition des données avec l'acquisition d'un signal représentant le mouvement physiologique de la zone explorée. Dans le cas d'une exploration cardiaque, le signal de synchronisation sera l'électrocardiogramme du patient, donné par un électrocardiographe [Grass *et al.* 2003]. Pour une exploration thoracique ou abdominale supérieure, le signal utilisé sera le signal respiratoire [Ford *et al.* 2003, Low *et al.* 2003, Vedam *et al.* 2003, Pan *et al.* 2004, Keall *et al.* 2004]. Ce dernier peut être acquis par la mesure de différents paramètres externes corrélés au mouvement des structures internes :

- **La hauteur de l'abdomen** : La technique consiste à suivre le mouvement d'un objet posé sur l'abdomen du patient, soit mécaniquement, soit par une méthode optique [Vedam *et al.* 2003, Pan *et al.* 2004]. L'inconvénient de cette technique est que la reproductibilité du signal obtenu est affectée par le positionnement de l'objet et du patient [Lu *et al.* 2005].

- **Le volume d'air courant** : L'utilisation d'un spiromètre permet de suivre l'évolution du volume d'air inspiré et expiré au cours de la respiration [Low *et al.* 2003]. Le signal obtenu présente une meilleure reproductibilité que celui obtenu par suivi de la hauteur de l'abdomen mais il peut être sujet à une dérive [Lu *et al.* 2005]. Le couplage de l'information du spiromètre avec celle obtenue par suivi de la hauteur de l'abdomen peut permettre de corriger cet inconvénient [Zhang *et al.* 2003, Lu *et al.* 2005].
- **Le diamètre de l'abdomen** : La variation du diamètre de l'abdomen est obtenue en mesurant à l'aide d'une ceinture abdominale la variation de pression engendrée par la respiration [Kubo & Hill 1996, Kriminski *et al.* 2005]. L'amplitude et la reproductibilité du signal obtenu dépendent fortement du positionnement de la ceinture.
- **La température du flux d'air** : La variation de température induite par le flux d'air expiré et inspiré est mesurée à l'aide d'un thermocouple placé à l'entrée d'un masque dans lequel le patient respire [Wolthaus *et al.* 2005]. L'utilisation d'un tel système doit cependant tenir compte d'un délai entre le signal mesuré et le mouvement des structures internes [Wolthaus *et al.* 2006].
- **L'information dans les données acquises** : Le signal peut aussi être extrait en mesurant la variation de l'information au sein des données acquises, représentant directement la variation de position des structures internes [Pan *et al.* 2004].

Les données acquises peuvent ainsi être triées, de manière prospective ou rétrospective, en fonction de leur position dans le signal respiratoire. Le tri des données peut être basé sur l'amplitude du signal [Low *et al.* 2003, Wink *et al.* 2006, Li *et al.* 2012] (voir Figure 2.11) ou sur la phase du cycle respiratoire [Ford *et al.* 2003, Vedam *et al.* 2003, Pan *et al.* 2004, Keall *et al.* 2004] (voir Figure 2.12). Il est alors possible de reconstruire une image volumique pour chaque position, représentant l'état des structures mobiles dans différents états quasi-statiques.

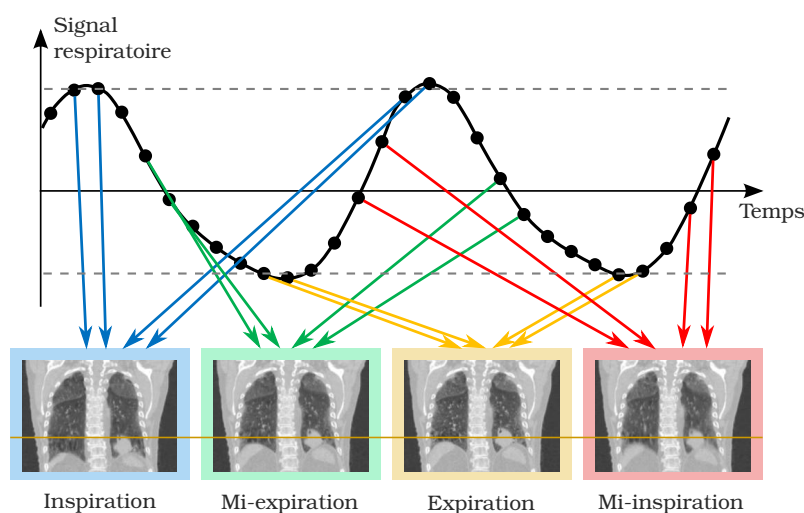


FIGURE 2.11 – Représentation schématisée du principe de tri en amplitude des données TDM 4D. Les points sur le signal représentent les données acquises à intervalles de temps réguliers.

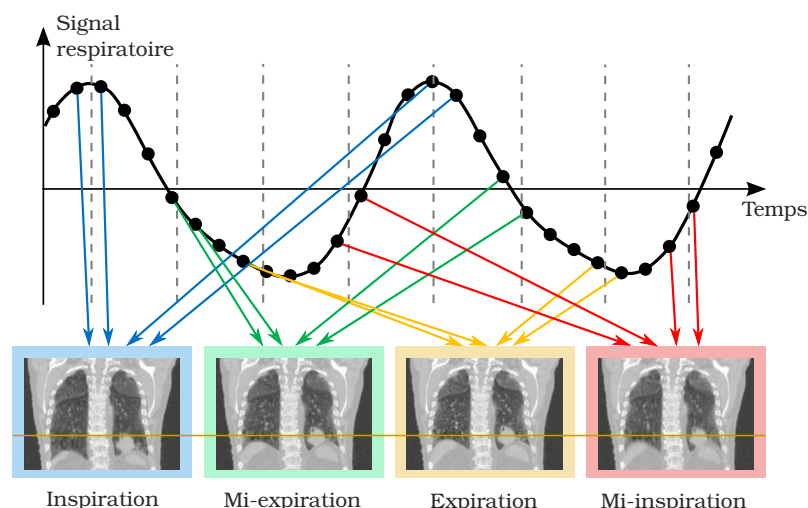


FIGURE 2.12 – Représentation schématique du principe de tri en phase des données TDM 4D. Les points sur le signal représentent les données acquises à intervalles de temps réguliers.

2.1.3.2 La projection des intensités maximales

Dans le cas d'une tumeur pulmonaire, il est possible d'obtenir l'excursion maximale de la tumeur en reconstruisant une image de projection des intensités maximales (MIP) des différentes phases [Underberg *et al.* 2005, Bradley *et al.* 2006, Cai *et al.* 2007, Rietzel *et al.* 2008, Ezhil *et al.* 2009, Park *et al.* 2009, Mancosu *et al.* 2010, Zamora *et al.* 2010]. Chaque voxel de l'image MIP correspond au voxel le plus intense parmi toutes les phases (voir Figure 2.13) :

$$S_{MIP}(x, y, z) = \max_{t=1}^N [S(x, y, z, t)] \quad (2.12)$$

avec $S(x, y, z, t)$ la valeur du voxel de coordonnées spatiales (x, y, z) dans l'image de la phase t , N le nombre de phases et $S_{MIP}(x, y, z)$ la valeur du voxel de coordonnées spatiales (x, y, z) dans l'image MIP.

Ainsi, l'excursion de la tumeur est restituée sans flou, contrairement à une acquisition TDM 3D standard (voir paragraphe 2.1.2).

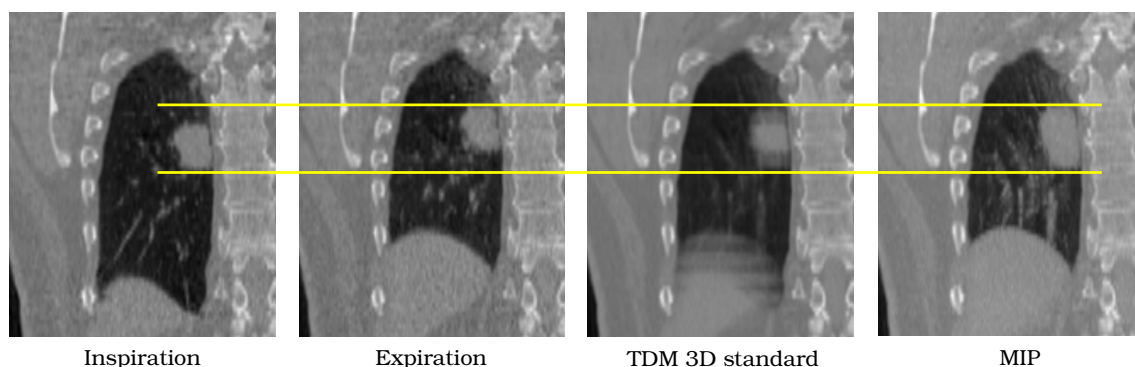


FIGURE 2.13 – Restitution de l'excursion d'une tumeur pulmonaire sans flou avec l'image MIP.

Cependant, une précaution est à prendre quant à l'utilisation de l'image MIP lorsque l'objet dont on veut connaître l'excursion se trouve à proximité de structures de densités proches ou supérieures à celles le composant (diaphragme, médiastin, atelectasie...) [Underberg *et al.* 2005, Bradley *et al.* 2006, Pan *et al.* 2007, Rietzel *et al.* 2008, Ezhil *et al.* 2009, Mancosu *et al.* 2010]. Si ces structures sont situées à une distance inférieure à l'amplitude du mouvement de l'objet, ce n'est pas l'excursion de cet objet qui va ressortir mais celle des structures voisines (voir Figure 2.14. Les conséquences cliniques de cette limitation sont discutées plus en détails dans le chapitre 3. En revanche, si les densités environnantes sont effectivement supérieures, la projection des intensités minimales (mIP) peut être utilisée [Liu *et al.* 2012].

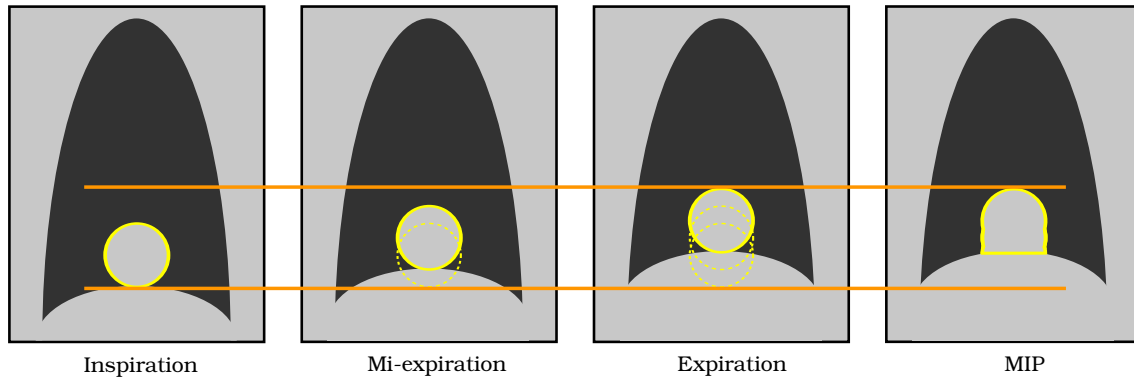


FIGURE 2.14 – Problème de l'utilisation de l'image MIP en présence d'un objet mobile à proximité de densités similaires. La tumeur est contourée sur différentes phases et son excursion mise en évidence par l'image MIP est sous-estimée.

2.1.4 Les artéfacts de mouvement

Le non-respect de la condition énoncée au paragraphe 2.1.2 engendre la formation d'artéfacts de mouvement dans les images reconstruites. Ils se manifestent par des discontinuités et des déformations [Ayadi *et al.* 2011] au sein des structures mobiles en raison d'un manque d'information à diverses positions.

En TDM 3D standard, comme illustré dans la Figure 2.15, le flou cinétique n'est pas correctement restitué et présente des discontinuités [Chen *et al.* 2004a].

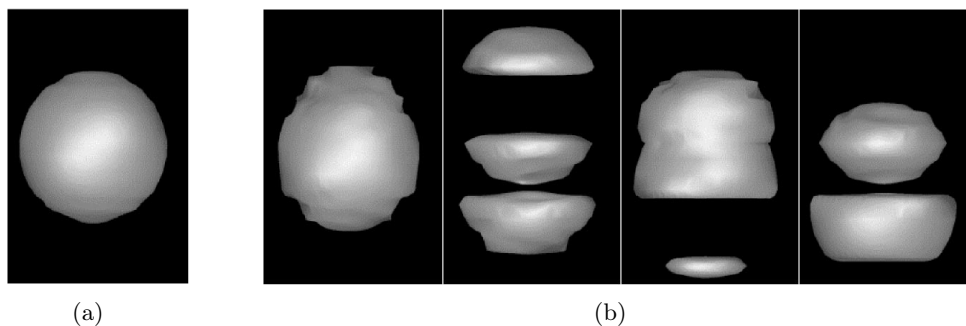


FIGURE 2.15 – Illustration de différents artéfacts de mouvement dus à un mauvais choix des paramètres d'acquisition lors d'une acquisition TDM 3D standard d'un objet mobile. L'objet (a) statique se retrouve (b) déformé lorsqu'il est mis en mouvement avec un flou cinétique (ici représenté par son isosurface) discontinu [Rietzel *et al.* 2005].

En TDM 4D, le flou cinétique est un artéfact. Il est dû au fait que, malgré des vitesses de rotation de plus en plus élevées, les structures ont un mouvement résiduel pendant la durée d'acquisition des données nécessaires à la reconstruction d'une coupe. Des irrégularités du signal respiratoire conduisent aussi à la formation d'artéfacts de mouvement dans les images 4D [Yamamoto *et al.* 2008, Watkins *et al.* 2010, Noel & Parikh 2011, Han *et al.* 2011]. Pour une coupe donnée, un manque d'information peut apparaître pour certaines phases ou amplitudes. Un flou de reconstruction apparaît alors, résultant de l'interpolation des données manquantes. De plus, le tri en phase suppose la périodicité du signal respiratoire. Ainsi, les irrégularités de la respiration ont pour conséquence l'attribution d'une même phase respiratoire à des données représentant les structures dans des états anatomiques différents. La Figure 2.16 illustre la formation des artéfacts de mouvement en TDM 4D hélicoïdale associée à un tri en phase. Notons que dans le cas (a), le manque de données dû à une faible fréquence respiratoire peut être en partie compensé par le choix de paramètres d'acquisition respectant largement la condition énoncée à l'Équation 2.10, c'est à dire en prenant une "marge" sur le choix de ces paramètres afin d'être plus robuste à l'apparition de périodes respiratoires plus longues. Les phases respiratoires de fin d'expiration sont généralement moins sujettes aux artéfacts de mouvement car elles correspondent à des position stables des structures, où la vitesse de déplacement est quasi-nulle.

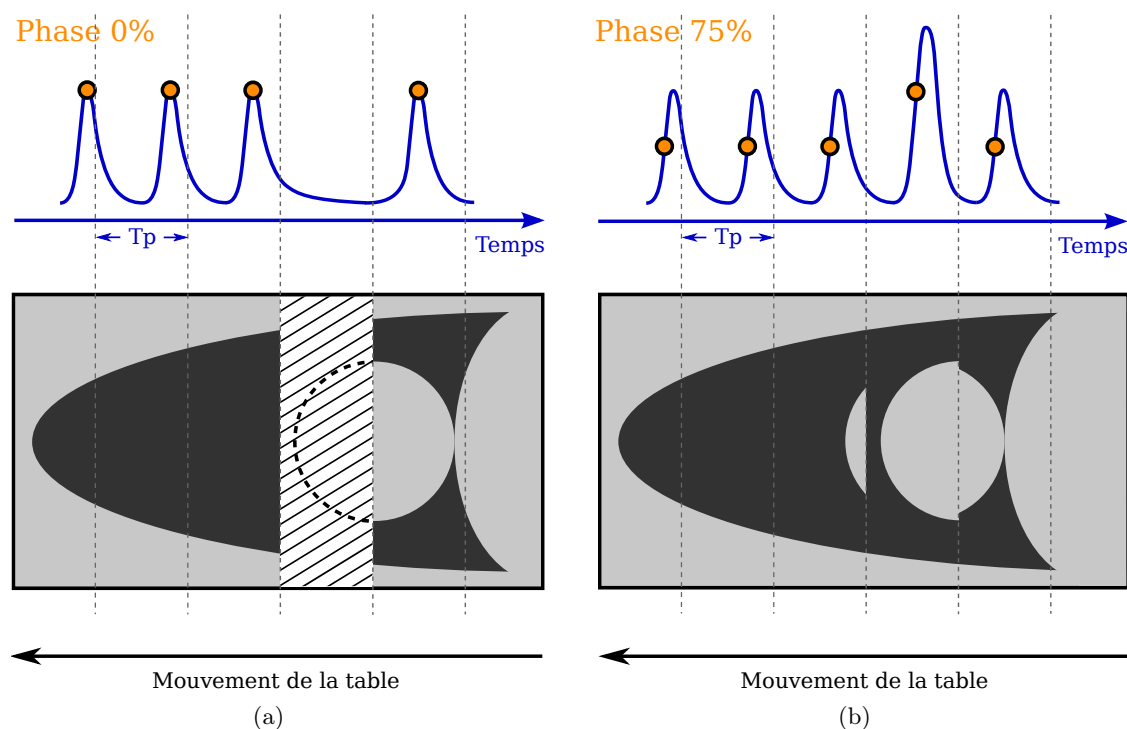


FIGURE 2.16 – Illustration de la formation des artéfacts de mouvement en TDM 4D hélicoïdale associée à un tri en phase. (a) Manque de données dû à une faible fréquence respiratoire. En pratique, ce manque de données peut être compensé par une interpolation produisant un flou de reconstruction. (b) Attribution d'une même phase à des données représentant les structures dans des états anatomiques différents en raison d'irrégularités respiratoires. T_p correspond au temps d'acquisition des données à une même position de table.

Le tri en amplitude est habituellement plus robuste aux irrégularités [Lu *et al.* 2006, Wink *et al.* 2006, Abdelnour *et al.* 2007]. Il conserve l'information spatiale de la position des structures mais l'information temporelle est perdue. Comme

illustré dans la Figure 2.17, ceci peut-être particulièrement utile dans le cas d'irrégularités de la période respiratoire. En revanche, le tri en amplitude peut engendrer un manque important de données en cas d'irrégularités de l'amplitude respiratoire, en particulier dans les positions extrêmes. Enfin, le tri en amplitude suppose une relation linéaire de la position d'un point à l'autre du thorax, ce qui peut conduire au même type d'artéfacts que ceux engendrés par les irrégularités dans le cas d'un tri en amplitude.

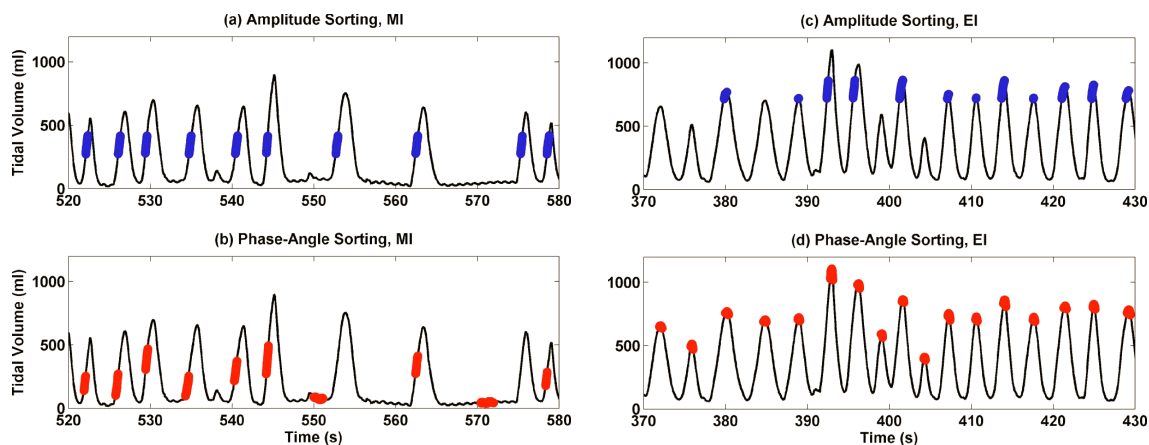


FIGURE 2.17 – Comparaison du tri des données en phase et en amplitude. (a) Tri en amplitude à mi-inspiration : sélection des données à une même amplitude malgré une période respiratoire irrégulière. (b) Tri en phase à mi-inspiration : sélection des données à des amplitudes différentes à cause d'une période respiratoire irrégulière. (c) Tri en amplitude en fin d'inspiration : manque de données dû à une amplitude respiratoire irrégulière. (d) Tri en phase en fin d'inspiration : pas de manque de données mais sélection des données à des amplitudes différentes à cause d'une amplitude respiratoire irrégulière [Lu *et al.* 2006].

La Figure 2.18 illustre les différents types d'artéfacts qui peuvent apparaître dans les images 4D. Une région de l'image affectée par des artéfacts de mouvement, ne présente pas forcément un seul type d'artéfact mais une combinaison de plusieurs types est possible. Les irrégularités de la respiration sont fréquentes. Ainsi, 90% des images 4D analysées par [Yamamoto *et al.* 2008] présentaient au moins un artéfact autre que le flou.

Des méthodes ont été imaginées afin d'améliorer la reconstruction 4D et de limiter l'apparition d'artéfacts de mouvements :

- L'entraînement du patient pour limiter les irrégularités respiratoires [George *et al.* 2006, Venkat *et al.* 2008],
- La combinaison des tris en phase et en amplitude [Olsen *et al.* 2008],
- L'asservissement de l'acquisition en fonction des paramètres du signal respiratoire [Langner & Keall 2008, Langner & Keall 2009, Langner & Keall 2010],
- L'amélioration du tri des données en se basant sur l'anatomie interne du patient [Zeng *et al.* 2008, Li *et al.* 2009, Johnston *et al.* 2011],
- Le calcul des images des différentes phases via un modèle de mouvement respiratoire issue d'un recalage déformable spatio-temporel à partir des données d'une acquisition lente [Ehrhardt *et al.* 2007, Vandemeulebroucke *et al.* 2011, Hertanto *et al.* 2012] ou de plusieurs acquisitions rapides [Low *et al.* 2013] synchronisées à la respiration.

L'utilisation d'un scanner avec une importante largeur de collimation peut aussi permettre de réduire le nombre d'artéfacts de mouvement dans les images TDM 4D [Mori *et al.* 2004, Bracken *et al.* 2010].

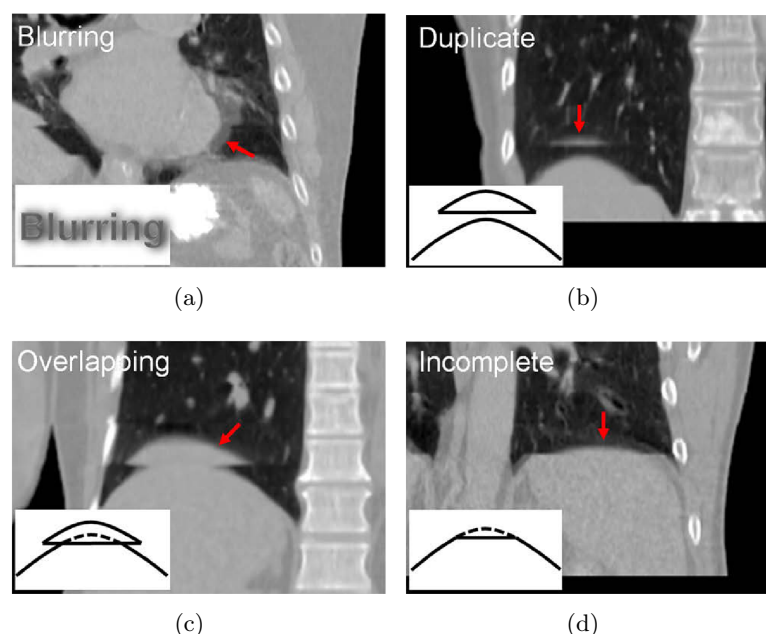


FIGURE 2.18 – Illustration des différents types d'artéfacts de mouvement en TDM 4D : (a) le flou, (b) la duplication, (c) le recouvrement et (d) la troncature [Yamamoto *et al.* 2008].

2.2 Contributions

Nous avons vu que les paramètres d'acquisition TDM pour l'imagerie des tumeurs mobiles doivent faire l'objet d'une attention particulière. Que ce soit en TDM 3D ou en TDM 4D, un mauvais ajustement des paramètres peut conduire à l'apparition d'artéfacts de mouvement dans les images reconstruites. Cependant, les paramètres recommandés par les constructeurs ne sont pas toujours optimaux et adaptés aux contraintes liées à la planification de traitements. Ils doivent donc être ajustés en prenant en compte leur influence sur la qualité d'image et sur la dose délivrée au patient. Un tel ajustement des paramètres a été réalisé au cours de ce travail de thèse au Centre Léon Bérard. Au travers de cette expérience, deux études portant sur la méthodologie d'optimisation des paramètres pour l'acquisition de tumeurs soumises à la respiration sont maintenant décrites afin de proposer des recommandations. Une méthode originale de détection automatique des artéfacts de mouvement est ensuite décrite et utilisée pour évaluer l'impact de l'optimisation proposée sur la présence d'artéfacts de mouvement dans un grand nombre d'images de patients.

2.2.1 Optimisation des paramètres d'acquisition 3D

Dans le cadre du traitement des tumeurs pulmonaires, la planification sur l'ITV nécessite la restitution fidèle de l'excursion de la tumeur dans les images TDM. En l'absence de scanner 4D, il est possible de restituer cette excursion via une acquisition hélicoïdale lente qui respecte la condition énoncée au paragraphe 2.1.2. Cependant, les paramètres d'acquisition prédéfinis par les constructeurs pour l'imagerie de tumeurs mobiles ne sont pas toujours bien adaptés. L'article qui suit décrit une méthode d'ajustement des paramètres d'acquisition 3D, en comparaison à une acquisition 4D, à l'aide d'un fantôme dynamique [Ayadi *et al.* 2011]. Elle a aussi été présentée lors d'une conférence internationale [Ayadi *et al.* 2009].



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
 www.em-consulte.com



Article original

Optimisation des paramètres d'acquisition scanographique pour la radiothérapie des tumeurs mobiles

Scan acquisition parameter optimization for the treatment of moving tumors in radiotherapy

M. Ayadi^{a,b,*}, G. Bouilhol^{b,c,d}, L. Imbert^b, C. Ginestet^{a,b}, D. Sarrut^{a,c,d}^a Université Claude-Bernard Lyon I, 43, boulevard du 11-Novembre-1918, 69622 Villeurbanne cedex, France^b Service de radiothérapie–physique, centre régional de lutte contre le cancer Léon-Bérard, 28, rue Laennec, 69373 Lyon cedex, France^c Laboratoire Creatis-LRMN, UMR CNRS 5220, 7, avenue Jean-Capelle, 69621 Villeurbanne cedex, France^d Inserm U630, 7, avenue Jean-Capelle, 69621 Villeurbanne cedex, France

I N F O A R T I C L E

Historique de l'article :

Reçu le 4 février 2010

Reçu sous la forme révisée

18 juin 2010

Accepté le 4 juillet 2010

Disponible sur Internet le 26 novembre 2010

Mots clés :

Paramètres d'acquisition

tomodensitométrie

Fantôme dynamique

Tumeurs mobiles

Volume cible interne

R É S U M É

Objectifs de l'étude. – Dans le cadre du traitement des tumeurs bronchiques, ajuster les paramètres d'une acquisition tomodensitométrique tridimensionnelle hélicoïdale à l'aide d'un fantôme dynamique et comparer à la théorie les volumes d'un objet en mouvement obtenus.

Matériels et méthodes. – Trois acquisitions tomodensitométriques hélicoïdales, réalisées avec le TDM Big Bore®, ont été comparées : l'acquisition tomodensitométrique tridimensionnelle (3D) « initiale » (paramètres constructeur), l'acquisition tomodensitométrique tridimensionnelle « optimisée » dont les paramètres se rapprochent d'une acquisition axiale lente et une acquisition tomodensitométrique quadridimensionnelle (4D). L'objet d'étude était un fantôme contenant une balle remplie d'eau disposée sur un plateau dynamique pouvant se déplacer dans les directions antéropostérieure ou supéro-inférieure avec une amplitude de 14 mm et une période de quatre secondes. Pour chaque acquisition et modalité (statique et dynamique), le volume de la balle a été quantifié par délinéation automatique et l'erreur relative estimée.

Résultats. – Pour un déplacement antéropostérieur, le volume de la balle en mouvement était sous-estimé de 14,1 % avec l'acquisition initiale, de 0,2 % avec l'acquisition optimisée et surestimée de 0,8 % avec l'acquisition tomodensitométrique 4D moyennée. Pour un déplacement supéro-inférieur, il était sous-estimé d'environ 22 % avec l'acquisition initiale et d'environ 1 % avec les acquisitions optimisée et 4D moyennée.

Conclusion. – Les mesures de volumes sur fantôme nous ont permis de valider les paramètres de l'acquisition tomodensitométrique optimisée car celle-ci a permis de restituer de manière satisfaisante le volume d'un objet en mouvement. Ce type d'acquisition est conseillé pour la détermination du volume cible interne en l'absence d'acquisition tomodensitométrique 4D.

© 2010 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Keywords:

CT scan parameters

Dynamic phantom

Moving tumors

Internal target volume

Aim of the study. – In the case of lung tumor treatment, to adjust 3D helical computed tomography (CT) acquisition parameters using a dynamic phantom and compare to the theory the volumes of a moving object.

Materials and methods. – Three helical CT acquisitions were compared using a Big Bore CT scan : an “initial” 3D CT scan (constructor parameters), an “optimized” 3D CT scan which parameters are chosen to obtain an axial slow scan like acquisition and a 4D CT scan. We used a phantom composed by a ball filled with water set on a dynamic platform moving in the antero-posterior or cranio-caudal direction with a 14 mm amplitude and a 4 s period. For each acquisition and modality (static and dynamic), we quantified the ball volume by automatic contouring and we estimated relative errors.

Results. – For an antero-posterior displacement, the volume of the moving ball is under estimated by 14.1 % with the “initial” scan, by 0.2 % with the “optimized” scan and over estimated by 0.8 % with the

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : ayadi@lyon.fnclcc.fr (M. Ayadi).

averaged 4D scan. For a cranio-caudal displacement, it is under estimated by about 22 % with the “initial” scan and by about 1 % with the “optimized” scan and the averaged 4D scan.

Conclusion. – Volume measurements performed with the dynamic phantom allowed us to validate the “optimized” 3D CT scan parameters because it accurately reflects the volume of a moving object. Radiotherapy departments without 4D CT should adapt scan parameters for internal target volume definition.

© 2010 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Différentes méthodes d'irradiation des cancers bronchiques non à petites cellules existent à ce jour, que ce soit en radiothérapie conformationnelle classique ou en conditions stéréotaxiques, afin d'adapter au mieux l'isodose de prescription au volume cible et d'épargner un maximum de tissus sains. Lorsque le patient est traité en respiration libre, l'irradiation peut être réalisée sur toute la trajectoire de la tumeur au moyen de faisceaux statiques (stratégie de volume cible interne [ITV : *internal target volume*]), ou de faisceaux dynamiques asservis aux mouvements respiratoires (CyberKnife®, Dynamic MultiLeaf Collimator) [7,8,12,14]. L'irradiation peut aussi avoir lieu seulement lors du passage de la tumeur dans une phase stable de la respiration [2,6] ou autour d'une position moyenne de la tumeur pondérée dans le temps (stratégie de *mid-ventilation* [25]). Une autre alternative de traitement consiste à irradier le patient en bloquant la respiration afin d'immobiliser la tumeur et de diminuer la dose reçue par le parenchyme pulmonaire sain [18,21].

Quelle que soit la modalité de traitement, l'acquisition tomodynamométrique de référence nécessaire à la réalisation de la planimétrie est cruciale : elle permet non seulement à l'oncologue radiothérapeute de délimiter la tumeur et les organes à risque mais aussi d'établir le plan de traitement et de calculer la distribution de dose prévisionnelle [23]. Elle doit être spécifique et adaptée à chaque technique [11,21]. Dans le cas d'un traitement en respiration libre, elle doit représenter idéalement le déplacement de la tumeur et les déformations des organes soumis à la respiration (principalement les poumons et le diaphragme). Les problèmes liés aux acquisitions tomodynamométriques de référence dans le cadre d'un traitement en « stratégie volume cible interne » seront particulièrement développés dans cet article.

Depuis 1992, les scanners multicoupes autorisent des vitesses d'acquisition largement améliorées avec l'acquisition de plusieurs coupes au cours d'une même rotation du tube à rayons X. Les avancées technologiques des tomodynamométriques multicoupes reposent essentiellement sur la juxtaposition de plusieurs couronnes de détecteurs. Ainsi, l'utilité d'un scanner capable de réaliser jusqu'à 320 coupes par rotation du tube (160 mm de couverture dans l'axe supéro-inférieur) avec des vitesses de rotation allant jusqu'à 0,35 secondes par tour a récemment été décrite pour la détection de petits nodules pulmonaires [20].

Néanmoins, les besoins de l'imagerie radio-diagnostique, en termes de rapidité d'acquisition, ne sont pas forcément adaptés à la radiothérapie, notamment pour les acquisitions thoraciques et abdominales comportant des organes en mouvement. En effet, la respiration du patient, qui intervient lors de l'acquisition des images tomodynamométriques, devient un facteur très limitant dans la qualité du traitement si elle n'est pas bien prise en compte. Elle peut engendrer des artefacts dans l'image tomodynamométrique, typiquement au niveau des tumeurs en plein parenchyme pulmonaire, du diaphragme et des reins. Ces artefacts sont liés à l'interférence du mouvement de l'organe dans le sens supéro-inférieur avec le déplacement rapide du lit, d'une part, et avec la vitesse de rotation du tube, d'autre part. Trois types d'artefact

sont classiquement observés sur les images tomodynamométriques lorsque les paramètres tels que le *pitch* de collimation et la vitesse de rotation du tube ne sont pas correctement ajustés :

- un « flou » de la tumeur si la vitesse d'acquisition est inférieure à la vitesse de la tumeur ;
- une position et une forme de la tumeur capturée à des phases respiratoires arbitraires si la vitesse d'acquisition est supérieure à la vitesse de la tumeur (Fig. 1) ;
- une position et une forme de la tumeur distordues si la vitesse d'acquisition est égale ou proche de la vitesse de la tumeur [1,4,16].

Lors de la réalisation du plan de traitement, ces artefacts peuvent compromettre une couverture dosimétrique satisfaisante de la tumeur si son volume n'est pas représentatif de la réalité [16].

La récente technologie de la tomodynamométrie 4D (ou tomodynamométrie synchronisée à la respiration) apporte l'information sur les déformations anatomiques du patient au cours de son cycle respiratoire. L'acquisition tomodynamométrique 4D est définie comme l'acquisition d'une séquence d'images tomodynamométriques tridimensionnelles sur des moments consécutifs du cycle respiratoire [10]. Elle permet d'attribuer à chaque coupe sa position dans le cycle respiratoire, puis de sélectionner les coupes acquises à un moment respiratoire. Une image 4D correspond ainsi à une image tridimensionnelle sur-échantillonnée [13]. En radiothérapie externe, le bénéfice majeur de ce type d'image est d'obtenir le volume et la position du volume tumoral macroscopique (*gross target volume* [GTV]) à différents instants du cycle respiratoire [7,8]. L'union des GTV appartenant à chacune des tomodynamométriques 3D retranscrit la trajectoire du volume tumoral macroscopique pendant la respiration libre et représente donc du volume cible interne.

Cependant, les logiciels de planification actuels ne sont pas encore bien adaptés à l'exploitation de telles quantités de données et il est encore difficile en routine clinique d'exploiter pleinement une image 4D. L'utilisation d'un seul volume 3D reste donc encore le standard.

Dans cette étude, nous avons tout d'abord ajusté les paramètres d'une acquisition tomodynamométrique 3D hélicoïdale initiale au moyen d'un objet placé sur un plateau dynamique afin de déterminer l'acquisition donnant le volume le plus proche du volume réel (notre référence étant le volume théorique de l'objet en mouvement). Puis nous avons comparé les acquisitions tomodynamométriques 3D hélicoïdales initiale et optimisée avec une acquisition tomodynamométrique 4D en termes de restitution du volume de l'objet.

2. Matériels et méthodes

2.1. Tomodynamométrie

Le scanner dédié au service de radiothérapie du centre Léon-Bérard, un Brilliance Big Bore® (Philips Medical Systems™) a été utilisé. Ses principales caractéristiques sont les suivantes :

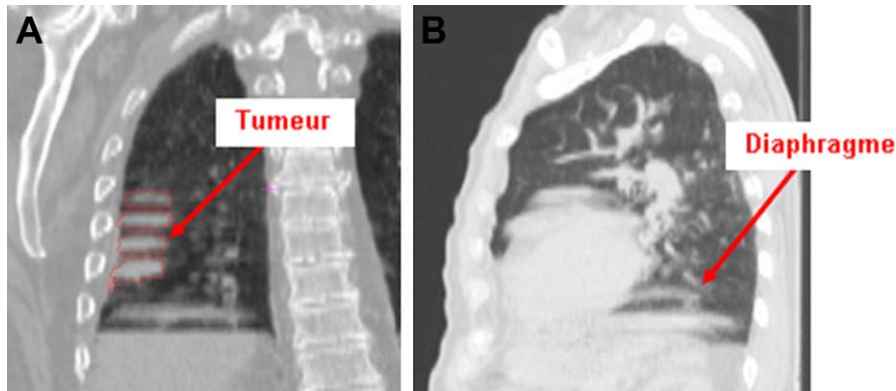


Fig. 1. Images tomodensitométriques tridimensionnelles issues d'une acquisition hélicoïdale non optimisée montrant les types d'artéfact que l'on peut obtenir au niveau de la tumeur (A) et du diaphragme (B).

3D CT images from non optimized helical acquisition with artefacts observed on the tumor (A) and the diaphragm (B).

- un large tunnel de 85 cm de diamètre facilitant l'utilisation de contentions volumineuses ;
- une matrice de détecteurs autorisant l'acquisition de 24 mm à chaque rotation du tube ;
- une vitesse maximale de rotation du tube de 0,44 secondes par tour ;
- une synchronisation respiratoire obtenue par une ceinture Pneumo Chest Bellows® (Lafayette Instrument).

Ce scanner réalise des acquisitions hélicoïdales tridimensionnelles mais aussi des acquisitions hélicoïdales synchronisées à la respiration du patient grâce à la ceinture qui enregistre le signal respiratoire. Une acquisition tomodensitométrique 3D est généralement reconstruite rétrospectivement en dix phases du cycle, produisant ainsi dix tomographies 3D (Fig. 2). L'acquisition tomodensitométrique 4D originale correspond à une moyenne de toutes les phases des cycles respiratoires et est appelée « acquisition

moyennée » (ou *untagged* par le constructeur). À partir de cette acquisition tomodensitométrique 4D, il est également possible de reconstruire une image *maximum intensity projection* (MIP). Chaque voxel de l'image MIP correspond au voxel possédant l'intensité la plus grande à travers les sets d'images des différentes phases respiratoires [22].

2.2. Fantôme et plateau dynamique

Un système constitué d'un plateau dynamique effectuant un déplacement antéropostérieur ou supéro-inférieur de 14 mm d'amplitude et de période de respectivement 4 et 3,5 secondes a été utilisé. Sur ce plateau, une plaque de polystyrène expansé dans laquelle se trouve insérée une balle de ping pong de 40 mm de diamètre remplie d'eau a été déposée (Fig. 3).

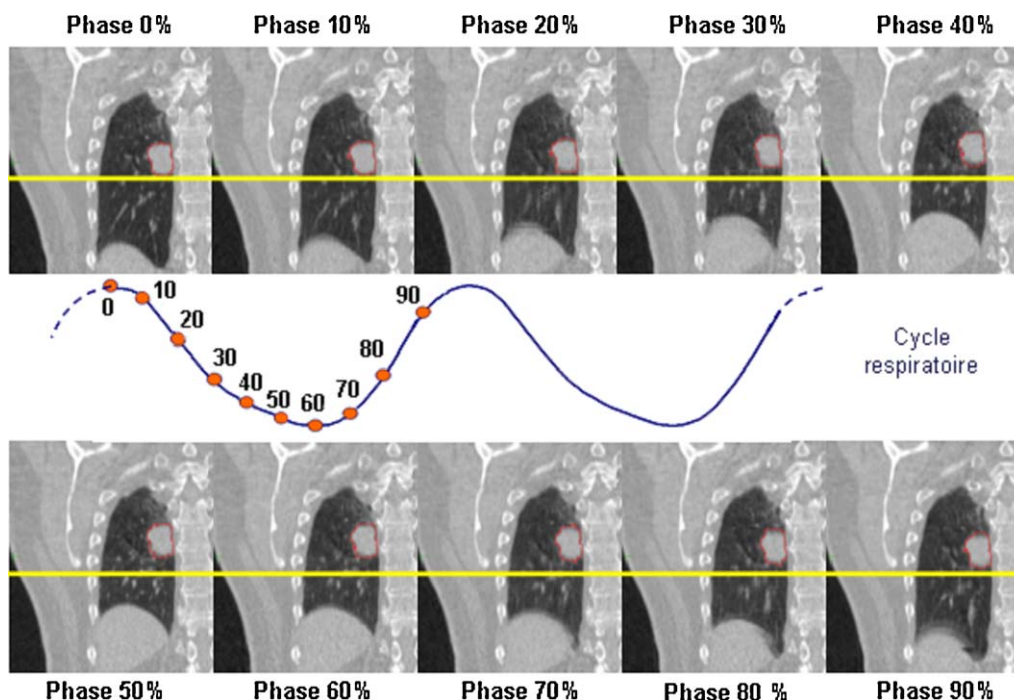


Fig. 2. Coupes coronales issues de la reconstruction d'une acquisition quadridimensionnelle synchronisée avec la respiration du patient. À chaque phase du cycle respiratoire du patient correspond une position de la tumeur.

Coronal slices from 4D acquisition. At each phase of the patient breathing curve corresponds a tumor position.

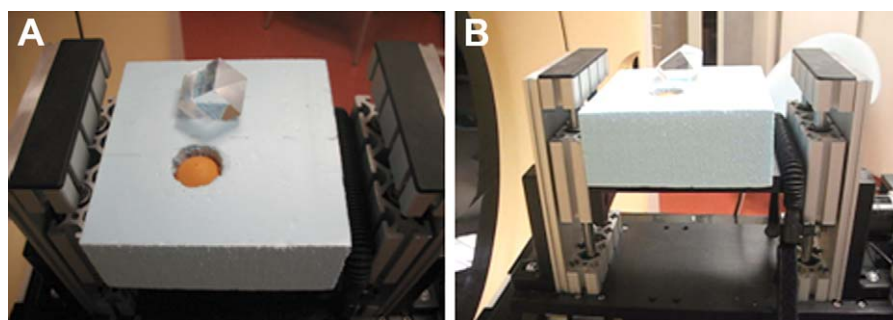


Fig. 3. Fantôme constitué de polystyrène expansé dans lequel est insérée une balle de ping-pong (A). Le fantôme est disposé sur le plateau dynamique (B).
Polystyren phantom composed by a ping-pong ball. The phantom is set on a dynamic platform.

Tableau 1

Paramètres des trois acquisitions tomодensitométriques utilisées pour l'étude.
Parameters of the three CT scans used for the study.

Acquisition	Hélicoïdale initiale	Hélicoïdale optimisée	4D moyennée
Rotation du tube (secondes)	0,75	1,5	0,5
Pitch	0,438	0,313	0,1
Largeur de collimation (mm)	16 × 0,75	16 × 1,5	16 × 1,5
mAs/coupe	350	350	400
Vitesse de la table (mm/s)	7	5	4,8
Temps nécessaire à l'acquisition de 30 cm (secondes)	44,8	66	68,5
IDS volumique (mGy)	20,3	18,5	21,1

IDS : indice de dose de scanographie.

2.3. Acquisitions tomодensitométriques

Trois types d'acquisitions ont été comparés, en faisant varier différents paramètres d'acquisition (la largeur de collimation, le *pitch*¹, et le temps de rotation du tube de rayons X). La première acquisition était « l'acquisition hélicoïdale initiale », qui correspondait à l'acquisition pour une localisation thoracique prédéfinie par le constructeur. La deuxième acquisition était « l'acquisition hélicoïdale optimisée » pour laquelle un temps de rotation du tube long et le *pitch* le plus petit possible étaient proposés compte tenu des autres paramètres d'acquisition fixés. Cette acquisition a été déterminée afin de se rapprocher d'une acquisition tomодensitométrique axiale lente, permettant de représenter le flou cinétique d'un objet en mouvement. Enfin, la dernière acquisition était « l'acquisition hélicoïdale 4D moyennée » dont les paramètres d'acquisition sont préalablement optimisés en fonction de la période respiratoire du patient. La reconstruction se faisant en phase, elle dépend fortement de la fréquence respiratoire du patient. En effet, il faut que la période respiratoire fois le *pitch* soit égale à la période de rotation du tube afin d'avoir une reconstruction 4D optimale [5]. Ainsi, pour une période de quatre secondes, un *pitch* de 0,1 et une intensité du tube de 400 mAs/coupe ont été choisis afin d'avoir une image de bonne qualité en termes de résolution spatiale et temporelle. Toutes les acquisitions ont été reconstruites avec une épaisseur de coupe de 2 mm (coupes jointives). Ces trois acquisitions présentaient des indices de dose scanographique pondérés (IDSP) de même ordre de grandeur et comparables au niveau de référence diagnostique pour les acquisitions thoraciques (Journal officiel du 16 mars 2004). Les paramètres d'acquisition utilisés sont répertoriés dans le Tableau 1.

Une acquisition statique « initiale », sans mouvement de plateau, a été réalisée et a servi de référence pour évaluer la déformation d'un objet en mouvement. Des acquisitions en mode dynamique, c'est-à-dire avec un plateau en mouvement, ont été ensuite réali-

sées. L'erreur sur le volume de la balle reconstruit en fonction des types d'acquisition pour un seuillage donné a été quantifiée. Pour cela, le profil de densité passant par le centre de la balle nous a permis de déterminer le seuil à utiliser pour obtenir le volume de l'objet. En ce qui concerne le mode statique (sans mouvement du plateau), nous avons tracé un profil de densité dans la direction du déplacement de l'objet imagé (Fig. 4). La valeur de densité relevée à 20 mm de l'axe (distance égale au rayon de la balle) correspondait au seuil à appliquer pour obtenir, par segmentation automatique, le volume de la balle. En mode statique, nous avons obtenu un seuil de –620 HU (unités Hounsfield). En mode dynamique (avec un mouvement du plateau dans le sens antéropostérieur), nous avons déterminé le seuil pour lequel la distance entre la verticale passant par le centre du profil de densité et la courbe est égale au rayon de l'objet plus la moitié du déplacement (20 mm + 7 mm) soit 27 mm. En mode dynamique, nous obtenons un seuil de –980 HU (Fig. 5). Au moyen de notre station de délinéation Focal® (Elekta CMS, St. Louis, MO), nous avons réalisé le contour automatique de l'objet en fixant les paramètres de largeur de fenêtre décrits plus haut.

À partir de l'acquisition tomодensitométrique 4D, nous avons reconstruit a posteriori une image MIP ainsi que les images correspondant aux phases extrêmes du signal du plateau dynamique, c'est-à-dire les phases 0 et 50 %. Les contours de la balle ont également été réalisés sur l'image MIP et sur chacune des images correspondant aux phases extrêmes de manière automatique avec un seuil de –620 HU. Nous considérons en effet que pour ces images la balle est statique. L'union des contours de la balle sur les images des phases extrêmes représente le déplacement maximal de la balle au cours de son déplacement. Les volumes de la balle issus de l'image MIP et de l'union des phases extrêmes seront donc comparés aux volumes de la balle en mouvement issus des différentes acquisitions.

3. Résultats

Nous avons calculé les volumes de la balle issus des différents types d'acquisition et estimé l'erreur sur le volume pour les deux

¹ Le *pitch* est égal au déplacement de la table pendant une rotation du tube de rayons X (mm) divisé par la largeur nominale de collimation du faisceau (en mm).

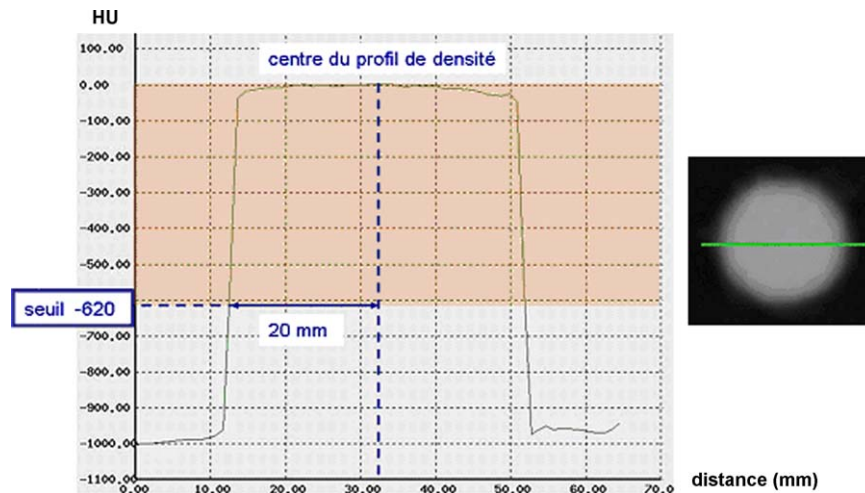


Fig. 4. Profil de densité de la balle en mode statique (à gauche), coupe sagittale de la balle en mode statique montrant le profil antéro-postérieur en vert (à droite).
Density profile of the ball in static mode (on the left), sagittal view of the ball with the antero posterior profile in green (on the right).

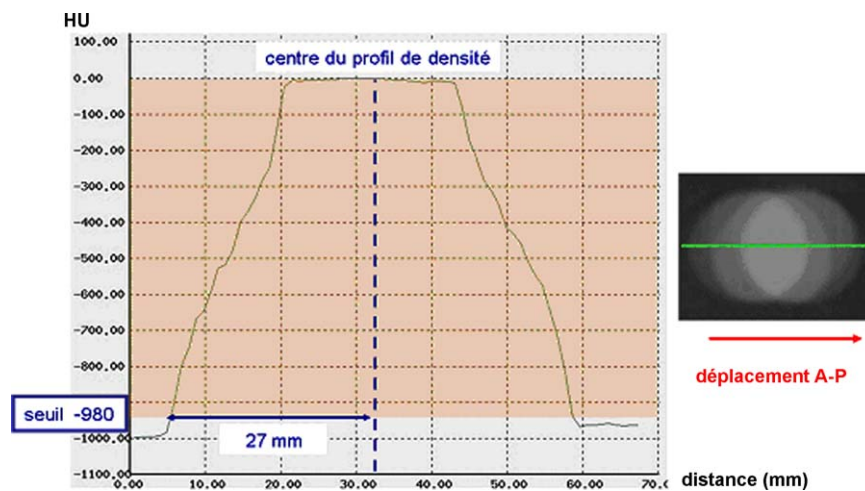


Fig. 5. Profil de densité de la balle en mode dynamique (à gauche), coupe sagittale de la balle en mouvement montrant le profil antéro-postérieur (A-P) en vert (à droite).
Density profile of the ball in dynamic mode (on the left), sagittal view of the ball with the antero posterior profile (A-P) in green (on the right).

sens de déplacement du fantôme. Notre référence est le volume théorique de la balle soit en mode statique ($33,5 \text{ cm}^3$), soit en mode dynamique ($51,1 \text{ cm}^3$). Le **Tableau 2** résume les volumes de balle obtenus en utilisant les seuils déterminés précédemment.

Nous avons observé une bonne concordance entre le volume théorique et le volume de la balle déterminé à partir du seuil « statique » pour l'acquisition hélicoïdale initiale.

Lorsque notre fantôme se déplaçait dans la direction antéropostérieure, nous sous-estimons le volume de la balle en mouvement de 14,1 % avec l'acquisition hélicoïdale initiale. En revanche, nous avons observé que les acquisitions hélicoïdales optimisées et 4D moyennées restituent bien le volume de l'objet en mouvement avec moins de 0,8 % d'erreur. En ce qui concerne le déplacement supéro-inférieur, le volume de la balle en mouvement était sous-estimé d'environ 22,1 % avec l'acquisition tomodynamométrique initiale, de 1,2 % avec l'acquisition tomodynamométrique optimisée et 0,8 % avec l'acquisition tomodynamométrique 4D moyennée.

En ce qui concerne les volumes restitués par l'image MIP et l'union des phases extrêmes, l'erreur relative sur le volume de la balle en mouvement dans les directions antéropostérieure et supéro-inférieure était de moins de 2 %.

En outre, d'un point de vue qualitatif, l'acquisition hélicoïdale initiale ne restituait pas la forme réelle de l'objet en mouvement

Tableau 2

Volumes de la balle mesurés selon les différentes modalités et acquisitions, et erreurs relatives à la référence théorique.

Measured ball volumes according to the different modalities and CT scan acquisitions, and relative errors to the theoretical reference.

	Volume de la balle (cm^3)	Erreur relative (%)
Statique		
Théorique	33,5	–
Hélicoïdale initiale	33,5	0,0
Dynamique : déplacement antéropostérieur		
Théorique	51,1	–
3D initiale	43,9	–14,1
3D optimisée	51,0	–0,2
4D moyennée	51,5	+0,8
4D MIP	50,9	–0,4
4D union des phases extrêmes	52,1	+1,9
Dynamique : déplacement supéro-inférieur		
Théorique	51,1	–
3D initiale	39,8	–22,1
3D optimisée	50,5	–1,2
4D moyennée	50,7	–0,8
4D MIP	50,3	–1,6
4D union des phases extrêmes	51,7	+1,2

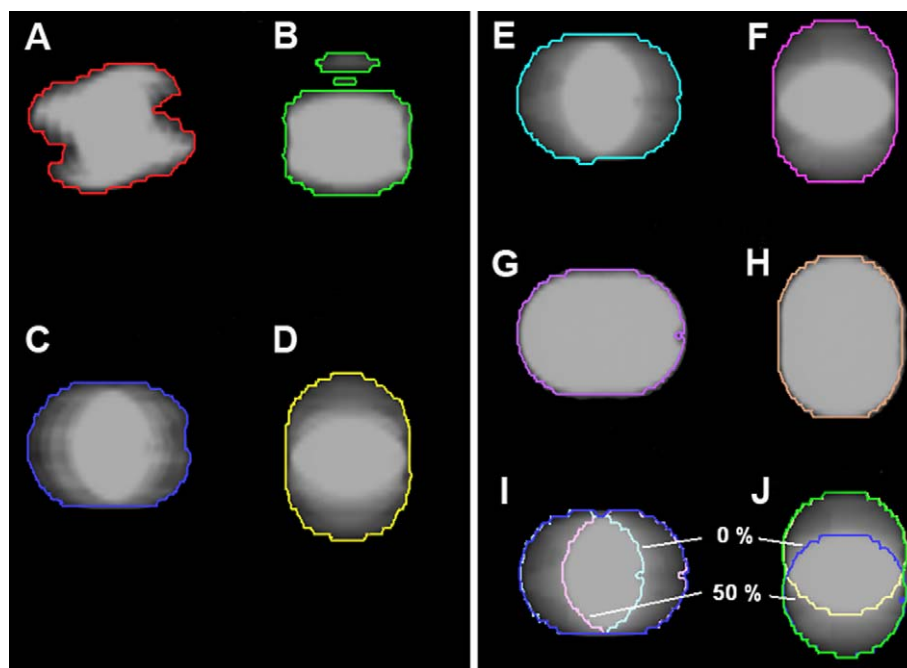


Fig. 6. Contours de la boule effectués en utilisant un seuillage adapté ($W = -980$ et $L = -400$) sur les acquisitions dynamiques en déplacement antéro-postérieur (A, C, E, G, I) et supéro-inférieur (vue sagittale : B, D, F, H, J). A et B. 3D initiale. C et D. 3D optimisée. E. et F. 4D moyennée. G et H. 4D *maximum intensity projection* (MIP). I et J. Union des phases extrêmes.

Ball contours using an adapted threshold ($W = -980$ and $L = -400$) on the dynamic acquisitions with antero posterior (A, C, E, G, I) and supero inferior motion (sagittal view: B, D, F, H, J).

alors que les acquisitions hélicoïdales optimisées et 4D moyennées la restituait bien (Fig. 6).

La corrélation entre les contours obtenus avec l'acquisition hélicoïdale optimisée et ceux obtenus avec l'acquisition 4D moyennée était satisfaisante. Les volumes de balle obtenus étaient en effet du même ordre de grandeur. Cela a donc confirmé la bonne optimisation des paramètres d'acquisition de la séquence initiale.

4. Discussion

À l'aide d'un fantôme dynamique, nous avons ajusté les paramètres d'une acquisition tomodynamométrique hélicoïdale tridimensionnelle. Les volumes de la balle en mouvement mesurés avec une délinéation automatique et possédant un seuil adapté nous ont permis de montrer que l'acquisition hélicoïdale optimisée restituait le volume et la forme de la balle de manière satisfaisante par rapport à la théorie et à l'acquisition 4D moyennée. L'optimisation de ces paramètres d'acquisition a consisté à augmenter le temps de rotation du tube et à diminuer le *pitch* de collimation. Ils ont bien permis de nous rapprocher de ceux d'une tomodynamométrie axiale lente et ainsi de réduire les artéfacts dus au mouvement de l'objet.

Les résultats de volumes de la balle en mouvement dans la direction supéro-inférieure n'étaient pas réellement comparables à ceux dans la direction antéro-postérieure. En effet, la période du plateau dans le sens supéro-inférieur n'était que de 3,5 secondes et son mouvement était moins régulier (limite mécanique du système). Ils permettaient cependant de comparer les performances des différentes acquisitions.

En clinique, nous ne sommes pas tout à fait dans les mêmes conditions. En effet, les tumeurs pulmonaires ou abdominales peuvent avoir une trajectoire « non rectiligne » et se déplacer dans les trois directions avec une amplitude variant généralement avec leur position dans le poumon ou l'abdomen [19].

Par ailleurs, la fréquence respiratoire des patients n'est pas constante et peut varier même au cours de l'acquisition. Cependant, cette étude rend compte de l'importance d'ajuster les paramètres d'acquisition tomodynamométrique hélicoïdale tridimensionnelle afin de restituer au mieux le volume des tumeurs en mouvement lorsque le département de radiothérapie ne dispose pas d'un scanner 4D. Cela est d'autant plus important que le volume tumoral est petit, notamment dans la prise en charge de petites tumeurs pulmonaires en conditions stéréotaxiques extra-crâniennes sans limitation du mouvement respiratoire c'est-à-dire en respiration libre. Ainsi, une meilleure estimation du volume tumoral macroscopique au cours de son déplacement diminue les risques de « sous-dosage » en bordure de tumeur et augmente donc potentiellement les taux de contrôle local.

L'acquisition tomodynamométrique 4D est désormais fortement recommandée pour l'imagerie des tumeurs mobiles en radiothérapie, particulièrement pour les traitements en conditions stéréotaxiques extra-crâniennes [10]. Dans le cadre de la stratégie volume cible interne, ce dernier peut être obtenu soit par l'union des volumes tumoraux macroscopiques délinéés par l'oncologue radiothérapeute sur les différentes phases du cycle respiratoire (au moins trois phases : les extrêmes et une intermédiaire), soit par sa délinéation directement sur l'image MIP [3,15,17,22]. Pour les centres ne disposant pas de scanner 4D, il est alors préconisé d'effectuer une acquisition tomodynamométrique lente ou trois acquisitions tomodynamométriques hélicoïdales rapides successives [24]. Quel que soit le mode d'acquisition d'images en présence de mouvement, il est fortement recommandé de disposer, dans le cadre de l'implémentation d'un nouveau scanner et d'un programme d'assurance qualité d'imagerie, d'un fantôme mobile capable de reproduire un signal sinusoïdal proche du signal respiratoire du patient [9].

Pour les traitements en blocage respiratoire (actif et passif), les paramètres d'acquisitions tomodynamométriques ne néces-

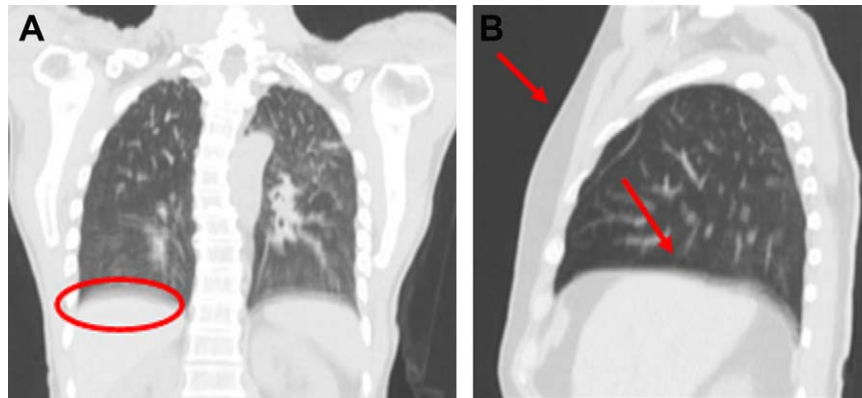


Fig. 7. Images tomodensitométriques tridimensionnelles obtenue à partir de l'acquisition tomodensitométrique hélicoïdale optimisée en vue coronale (A) et en vue sagittale (B).

3D CT scans from the optimized helical acquisition in coronal (A) and sagittal view (B).

sitent pas d'optimisation préalable car les structures mobiles (tumeur, bronches, diaphragme...) sont immobilisées. Néanmoins, cette technique est difficilement applicable en stéréotaxie extracrânienne et en radiothérapie avec modulation d'intensité en raison du nombre important d'unités moniteur par faisceau. La reproductibilité des blocages respiratoires, pendant et entre les séances, doit également être prise en considération afin d'assurer une distribution de dose correcte dans la tumeur [18].

Dans notre département, nous utilisons en routine clinique l'acquisition tomodensitométrique 4D dans le cadre des carcinomes pulmonaires non à petites cellules, avec ou sans envahissement ganglionnaire et des tumeurs hépatiques. L'acquisition tomodensitométrique optimisée est réservée aux tumeurs pelviennes, abdominales (hors hépatiques) et pulmonaires à visée symptomatique (Fig. 7). Une utilisation plus large des acquisitions tomodensitométriques 4D reste encore à venir lorsque les logiciels de planification permettront d'exploiter pleinement l'ensemble des données (délimitation automatique d'une phase à l'autre notamment).

5. Conclusion

Nous avons proposé un jeu de paramètres d'acquisition des tomographies hélicoïdales et montré leur pertinence par une étude expérimentale sur fantôme dynamique. L'optimisation des paramètres prédéfinis par le constructeur a permis de restituer le volume d'un objet en mouvement de manière satisfaisante avec des erreurs de l'ordre du pour cent par rapport à la théorie. Cette acquisition optimisée semble être indispensable lorsque le service de radiothérapie ne dispose pas de scanner 4D pour le traitement des tumeurs mobiles (localisations thoraciques et abdominales) basé sur la stratégie volume cible interne.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Balter JM, Ten Haken RK, Lawrence TS, Lam KL, Robertson JM. Uncertainties in CT-based radiation therapy treatment planning associated with patient breathing. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1996;36:167–74.
- [2] Beneyton V, Billaud G, Niederst C, Meyer P, Bourhala K, Schumacher C, et al. Analyse des contraintes dosimétriques obtenues par trois techniques d'irradiation de tumeurs pulmonaires. *Cancer Radiother* 2010;14:50–8.
- [3] Bradley JD, Nofal AN, El Naqa IM, Lu W, Liu J, Hubenschmidt J, et al. Comparison of helical, maximum intensity projection (MIP), and averaged intensity (AI) 4D CT imaging for stereotactic body radiation therapy (SBRT) planning in lung cancer. *Radiother Oncol* 2006;81:264–8.
- [4] Chen G, Kung J, Beaudette K. Artifacts in computed tomography scanning of moving objects. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:19–26.
- [5] Ford EC, Mageras GS, Yorke E, Ling CC. Respiration-correlated spiral CT: a method of measuring respiratory-induced anatomic motion for radiation treatment planning. *Med Phys* 2003;30:88–97.
- [6] Giraud P, Yorke E, Jiang S, Simon L, Rosenzweig K, Mageras G. Réduction des mouvements respiratoires par des techniques de « gating » et de « tracking » pour l'irradiation conformationnelle 3D et avec modulation d'intensité. *Cancer Radiother* 2006;10:269–82.
- [7] ICRU. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Report 1993;50. Bethesda. USA.
- [8] ICRU. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50). Report 62 Bethesda. USA, 1999.
- [9] Jiang SB, Wolfgang J, Mageras GS. Quality assurance challenges for motion-adaptive radiation therapy: gating, breath holding, and four-dimensional computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:S103–7.
- [10] Keall P. 4-dimensional computed tomography imaging and treatment planning. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:81–90.
- [11] Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys* 2006;33:3874–900.
- [12] Lacomberie T, Mirabel X, Lartigau É. Le Cyberknife® : expérience du centre Oscar-Lambret. *Cancer Radiother* 2009;13:391–8.
- [13] Pan T, Lee T, Rietzel E, Chen G. 4D-CT imaging of a volume influenced by respiratory motion on multi-slice CT. *Med Phys* 2004;31:333–40.
- [14] Papiez L, Rangaraj D, Keall P. Real-time DMLC IMRT delivery for mobile and deforming targets. *Med Phys* 2005;32:3037–48.
- [15] Park K, Huang L, Gagne H, Papiez L. Do maximum intensity projection images truly capture tumor motion? *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2009;73:618–25.
- [16] Rietzel E, Pan T, Chen G. Four-dimensional computed tomography: image formation and clinical protocol. *Med Phys* 2005;32:874–89.
- [17] Rietzel E, Liu AK, Chen GTY, Choi NC. Maximum-intensity volumes for fast contouring of lung tumors including respiratory motion in 4DCT planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1245–52.
- [18] Sarrut D, Perol D, Pommier P, Carrie C. Radiothérapie avec blocage respiratoire pour les grands insuffisants respiratoires atteints d'un carcinome pulmonaire non à petites cellules (Protocole RESPI 2000): application à la modélisation des déformations d'organes par recalage déformable. *Cancer Radiother* 2006;10:377–80.
- [19] Shirato H, Suzuki K, Sharp GC, Fujita K, Onimaru R, Fujino M, et al. Speed and amplitude of lung tumor motion precisely detected in four-dimensional setup and in real-time tumor-tracking radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1229–36.
- [20] Silverman JD, Paul NS, Siewerdsen JH. Investigation of lung nodule detectability in low-dose 320-slice computed tomography. *Med Phys* 2009;36:1700–10.
- [21] Simon L, Giraud P, Dumas JL, Marre D, Dupont S, Varmenot N, et al. Bonnes pratiques pour la radiothérapie asservie à la respiration. *Cancer Radiother* 2007;11:214–24.
- [22] Underberg RWM, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, Cuijpers JP, Senan S. Use of maximum intensity projections (MIP) for target volume generation in 4DCT scans for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:253–60.
- [23] Valette PJ, Cotton F, Giammarile F. La délimitation des volumes cibles en radiothérapie: application des techniques d'imagerie. *Cancer Radiother* 2009;13:581–7.

- [24] van Sörnsen de Koste JR, Lagerwaard FJ, de Boer H, Nijssen-Visser M, Senan S. Are multiple CT scans required for planning curative radiotherapy in lung tumors of the lower lobe? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1394–9.
- [25] Wolthaus J, Schneider C, Sonke JJ, van Herk M, Belderbos J, Rossi M, et al. Mid-ventilation CT scan construction from four-dimensional respiration-correlated CT scans for radiotherapy planning of lung cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;32:1560–71.

2.2.2 Optimisation des paramètres d'acquisition 4D

2.2.2.1 Introduction

L'objectif de cette partie est d'apporter un complément à l'étude précédente et de proposer une méthodologie d'optimisation des paramètres d'acquisition 4D, en particulier le pitch. Pour cela, l'impact de la présence d'artéfacts dans les images 4D sur la définition et la couverture dosimétrique du volume cible a été évalué à l'aide d'un fantôme. L'influence du pitch sur la qualité d'image a aussi été prise en compte. Une partie de cette étude a été présentée lors d'une conférence [Tiv *et al.* 2011].

2.2.2.2 Matériels et méthodes

Tomodensitométrie

Le scanner utilisé est le même que celui décrit dans l'étude précédente : le scanner Brilliance Big Bore associé à une ceinture abdominale pour l'acquisition du signal respiratoire (Philips Medical Systems) (voir Figure 2.19). Dix phases respiratoires ont été reconstruites, ainsi que l'image 3D floue¹³ et l'image MIP avec une épaisseur de coupe de 2 mm. Les acquisitions ont été réalisées en mode hélicoïdal avec une période de rotation de 0,5 secondes, une largeur de collimation de 16 x 1,5 mm, un DFOV de 350 mm et une charge de 800 mAs/coupe. La valeur initiale du pitch est de 0,1 et c'est ce paramètre qui va être modifié dans cette étude.



FIGURE 2.19 – Acquisition 4D : (a) scanner Brilliance Big Bore associé à une (b) ceinture abdominale (Philips Medical Systems).

Fantôme

Un fantôme anthropomorphe Dynamic Thorax Phantom (CIRS) a été utilisé pour cette étude (voir Figure 2.20). Il permet de simuler le mouvement d'une tumeur pulmonaire à l'aide de signaux respiratoires tridimensionnels ainsi que celui de l'abdomen. Le diamètre de la tumeur utilisée pour cette étude est de 2 cm et elle est animée d'un mouvement sinusoïdal régulier d'amplitude crête-à-crête de 2 cm et de période 5 secondes dans la direction cranio-caudale.

13. reconstruction 3D classique, sans tri des données.

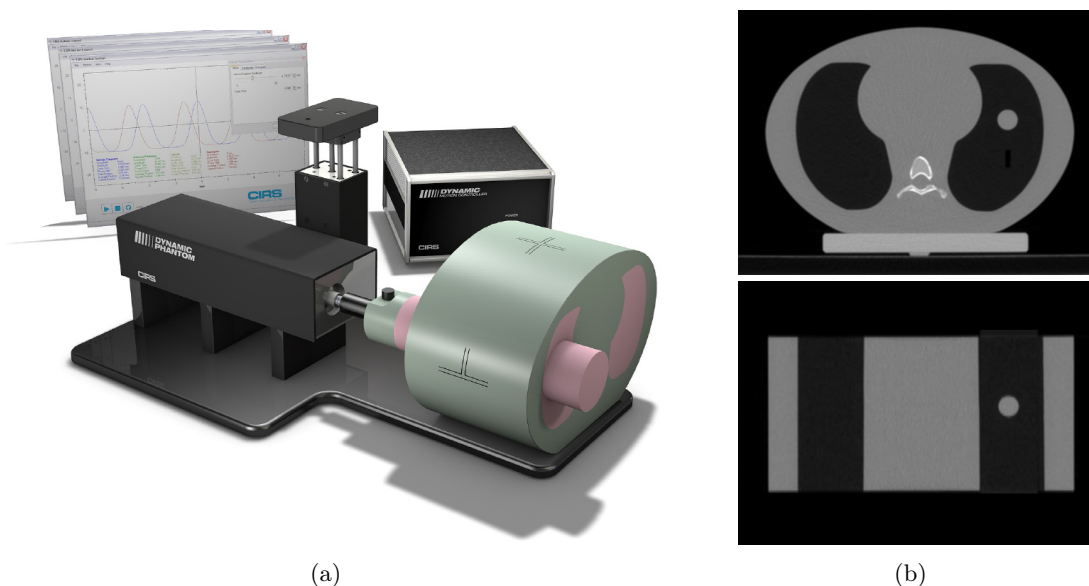


FIGURE 2.20 – Fantôme anthropomorphe Dynamic Thorax Phantom (CIRS) : (a) vue d'ensemble et (b) images scanner en vues (haut) axiale et (bas) coronale.

Restitution des volumes

L'impact de la présence d'artéfacts sur la restitution du volume de la tumeur en mouvement a été évalué pour deux valeurs de pitch :

- un pitch de 0,1 ne respectant pas la condition énoncée à l'Équation 2.11,
- un pitch de 0,075 respectant la condition énoncée à l'Équation 2.11.

La taille de la tumeur en mouvement a été mesurée [Chen *et al.* 2004a, Mori *et al.* 2006] sur les 10 phases respiratoires comme la largeur à mi-hauteur du profil des unités Hounsfield dans la direction du mouvement et passant par le centre de la tumeur comme indiqué sur la Figure 2.21.

L'ITV a aussi été mesuré sur les images MIP [Li *et al.* 2012] de la même façon que dans l'étude précédente. Le profil des unités Hounsfield dans la direction du mouvement sur l'image acquise avec un pitch adapté a permis de déterminer un seuil de -480 HU pour la segmentation automatique de l'ITV dans les images acquises avec les deux valeurs de pitch. La segmentation a été réalisée à l'aide du logiciel clinique FOCAL (CMS-Elekta).

Impact dosimétrique

L'objectif de cette partie a été d'évaluer la perte de couverture dosimétrique du volume cible engendrée par la présence d'artéfacts de mouvement dans les images utilisées pour la planification de traitements. L'ITV a été segmenté automatiquement sur les images MIP acquises avec les deux valeurs de pitch (0,1 et 0,075) de la même façon que dans la partie précédente. Le PTV a été obtenu en ajoutant à l'ITV une marge de 8 mm dans la direction tête-pieds et 5 mm dans les directions droite-gauche et antéro-postérieure (marges appliquées en routine clinique au centre Léon Bérard). La planification a été réalisée à l'aide du logiciel XiO (CMS-Elekta) sur les images 3D classiques selon un schéma d'irradiation utilisé pour le traitement en conditions stéréotaxiques extra-crâniennes étant donné la taille et la localisation de la tumeur (voir chapitre 4). La balistique est composée

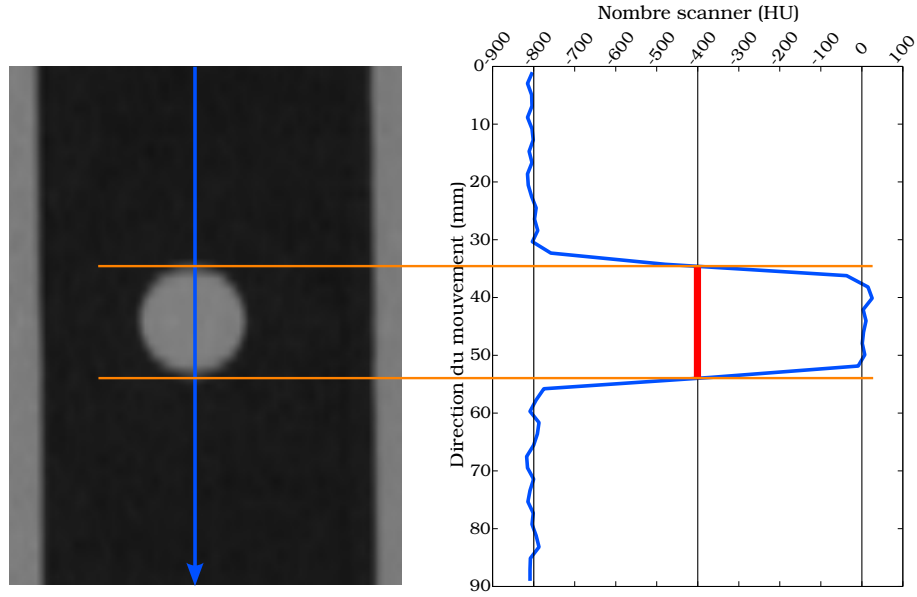


FIGURE 2.21 – Mesure de la taille de la tumeur comme la largeur à mi-hauteur du profil des unités Hounsfield dans la direction du mouvement et passant par le centre de la tumeur.

de 12 faisceaux équipondérés et équirépartis. Une dose de 48 Gy a été prescrite sur l'isodose 80 % avec une normalisation à 100 % (60 Gy) à l'isocentre. Ce schéma d'irradiation a été appliqué sur les images obtenues avec les deux valeurs de pitch (0,1 et 0,075). Enfin, l'impact de la présence d'artéfacts a pu être évalué en appliquant la balistique optimisée avec les images artéfactées, sur les images sans artéfacts. De cette façon, il a été possible de mettre en évidence la modification de la couverture des volumes réels due à une planification sur des images présentant des volumes déformés. La part de volume cible (PTV) couverte par l'isodose 80 % (V80) ainsi que la dose moyenne reçue par le PTV ont été mesurées comme indicateur de couverture dosimétrique. Les calculs de dose ont été réalisés à l'aide d'un algorithme de superposition.

Impact sur le bruit

La scanner utilisé permet de réaliser des acquisitions à dose constante. Ainsi, lorsque le pitch est modifié, l'IDSV (voir paragraphe 2.1.1.5) reste constant et c'est l'intensité du tube à rayons X qui est automatiquement modifiée. Cependant, la variation de l'intensité peut avoir des conséquences sur le bruit des images 4D reconstruites. Il convient donc d'évaluer l'impact de la modification du pitch sur le bruit. Pour cela, 6 acquisitions ont été réalisées, avec 6 valeurs de pitch différentes : 0,069, 0,075, 0,079, 0,088, 0,1 et 0,11, en prenant garde de conserver un DFOV constant car le bruit varie aussi avec le DFOV. Le bruit B a été mesuré comme l'écart-type des nombres scanner dans un volume homogène Ω de 793 cm³ (voir Figure 2.22) selon l'équation

$$B = SD(S)_{\Omega} \quad (2.13)$$

avec S le signal dans l'image et $SD(S)_{\Omega}$ l'écart-type du signal calculé dans la région Ω . Il a été quantifié sur chacune des dix phases respiratoires puis moyenné quadratiquement ainsi que sur l'image 3D classique, sur l'image MIP et sur l'image moyennée. L'image moyennée correspond à l'image calculée en faisant la moyenne arithmétique des différentes phases et elle a été obtenue en utilisant un logiciel développé au sein de l'équipe [Seroul & Sarrut 2008, Rit *et al.* 2011].

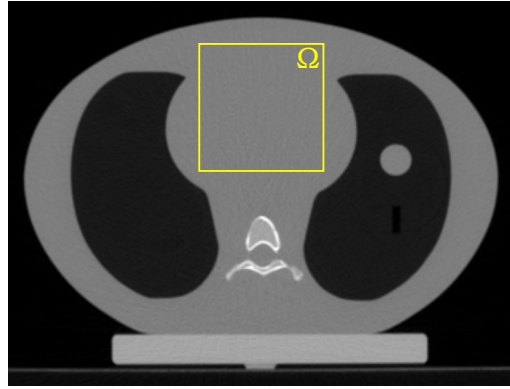


FIGURE 2.22 – Mesure du rapport signal sur bruit comme l'écart-type des nombres scanner dans une région homogène Ω .

2.2.2.3 Résultats

Restitution des volumes

Comme le montre la Figure 2.23, l'abaissement du pitch à une valeur respectant la condition énoncée à l'Équation 2.11 permet de limiter l'apparition d'artéfacts de mouvement dans les différentes phases respiratoires.

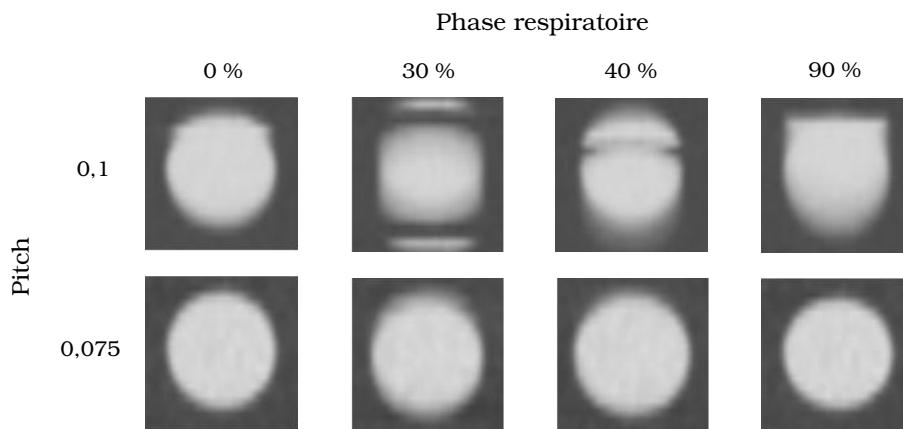


FIGURE 2.23 – Illustration de l'impact du pitch sur la restitution d'une tumeur sphérique animée d'un mouvement sinusoïdal de période 5 secondes et d'amplitude crête-à-crête 2 cm.

Afin de quantifier l'impact des artéfacts sur la restitution de l'objet dans les images 4D, la taille de la tumeur dans le sens du mouvement a été mesurée et les résultats sont reportés dans la Figure 2.24. Nous observons dans cet exemple que la taille de l'objet est bien restituée pour les différentes phases avec un pitch de 0,075. La taille moyenne mesurée est de 19.6 mm. Une légère sous-estimation est cependant observée, due aux effets de volume partiel. Avec un pitch de 0,1, la taille moyenne est de 19.91 mm mais les artéfacts se traduisent par de larges variations de la taille restituée. Pour la phase 30%, une large sur-estimation de 36% est observée en raison de la présence d'un artéfact de duplication. La taille de l'objet est sous-estimée de 19% pour la phase 80 % à cause d'un artéfact de troncature.

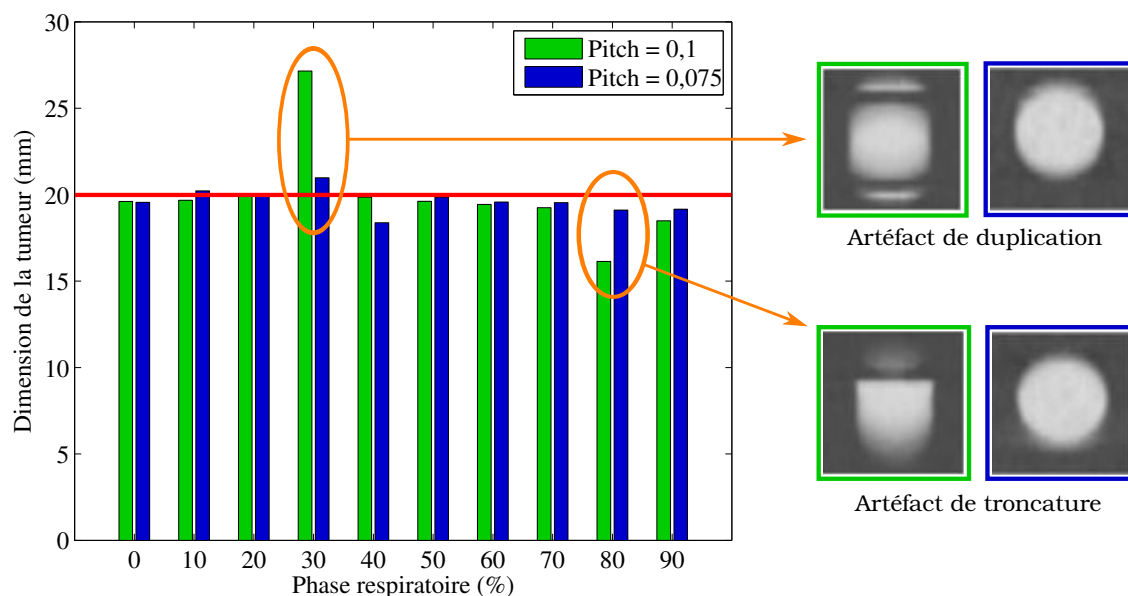


FIGURE 2.24 – Impact du pitch sur la taille restituée d’un objet en mouvement, mesurée dans la direction du mouvement pour deux valeurs de pitch : 0,1 et 0,075. La ligne horizontale rouge représente la taille réelle de l’objet.

En ce qui concerne la taille de l’ITV, si l’on considère une sphère de 2 cm de diamètre ayant un mouvement rectiligne de 20 mm, elle est théoriquement de 10,47 cm³. Le seuil des unités Hounsfield pour la segmentation automatique de l’ITV a été mesuré sur l’image MIP acquise avec un pitch de 0,075. Avec cette valeur de pitch, l’ITV est en effet correctement restitué avec un volume de 10,46 cm³. En revanche, avec un pitch de 0,1, il est sous-estimé de 6% (9,86 cm³).

Impact dosimétrique

L’étude dosimétrique a consisté à calculer la distribution de dose sur une image peu artéfactée, représentant des volumes proches des volumes réels, à partir d’une balistique optimisée sur des images artéfactées. Les résultats présentés dans le Tableau 2.4 montrent une couverture équivalente en effectuant la planification complète (optimisation et calcul) sur les images avec ou sans artéfacts. En appliquant la balistique optimisée avec l’image artéfactée sur l’image sans artéfacts, il apparaît une perte de couverture de presque 3 % du PTV pour le paramètre V80 et une diminution de près de 1 Gy de la dose moyenne par rapport à une optimisation sur une image sans artéfacts.

Images utilisées		Dose moyenne (Gy)	V80 (%)
Optimisation	Calcul de dose		
	Avec artéfacts	54,32	98,15
	Sans artéfacts	54,74	98,92
Avec artéfacts	Sans artéfacts	53,94	96,26

TABEAU 2.4 – Impact dosimétrique de la présence d’artéfacts dans les images utilisées pour la planification. Comparaison de la couverture du volume cible (sans artéfacts) obtenue avec une planification sur des images avec et sans artéfacts.

Impact sur le bruit

Comme le montre la Figure 2.25, la mesure du bruit dans les images reconstruites a mis en évidence que le pitch n'a pas d'influence sur le bruit dans les images 3D classiques, c'est-à-dire reconstruites sans tri des données en fonction des phases. Ceci corrobore le fait que lorsque le pitch diminue, l'augmentation du bruit dans les projections, due à l'abaissement de l'intensité du tube, est compensée par un plus grand nombre de projections, du fait du ralentissement du déplacement de la table. À l'inverse, il apparaît que le bruit dans les images des différentes phases respiratoires est fortement influencé par le pitch. Plus le pitch est faible, plus le bruit est important. Une variabilité du bruit en fonction des phases a aussi été observée (Figure 2.25 et Figure 2.26). Ceci est vraisemblablement dû à la façon dont l'algorithme de tri sélectionne les données utilisées pour la reconstruction de chaque phase. Une explication réside dans le fait que pour la reconstruction d'une coupe, l'algorithme sélectionne les données les plus proches temporellement des phases prédéfinies. Seule la quantité des données nécessaires à la reconstruction d'une coupe est sélectionnée. Le ralentissement du déplacement de la table n'a pas d'influence sur la quantité de données sélectionnées pour chaque phase, mais l'abaissement de l'intensité du tube a une influence sur le bruit dans les données. La dépendance du bruit et du pitch se retrouve dans les images moyennées et les images MIP, avec un bruit plus faible étant donné que ces images sont obtenues en combinant l'information de toutes les phases. Notons ici que dans les images MIP, l'intensité moyenne des pixels est surestimée. Les différences de bruit entre les images 3D classique et moyennée, qui représentent toutes les deux les densités moyennes au cours de la respiration, reflètent bien le fait que toutes les données acquises ne sont pas utilisées pour la reconstruction 4D, mais seulement les plus proches des phases respiratoires.

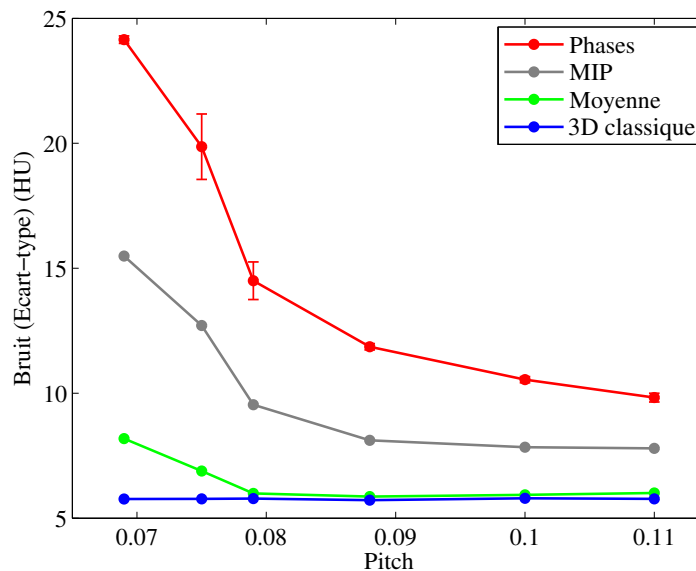


FIGURE 2.25 – Impact du pitch sur le bruit dans les phases reconstruites (valeur moyenne), l'image 3D classique et l'image "moyennée" pour 6 valeurs de pitch : 0,069, 0,075, 0,079, 0,088, 0,1 et 0,11. Les barres d'erreurs représentent la variabilité (écart-type) du bruit entre les phases.

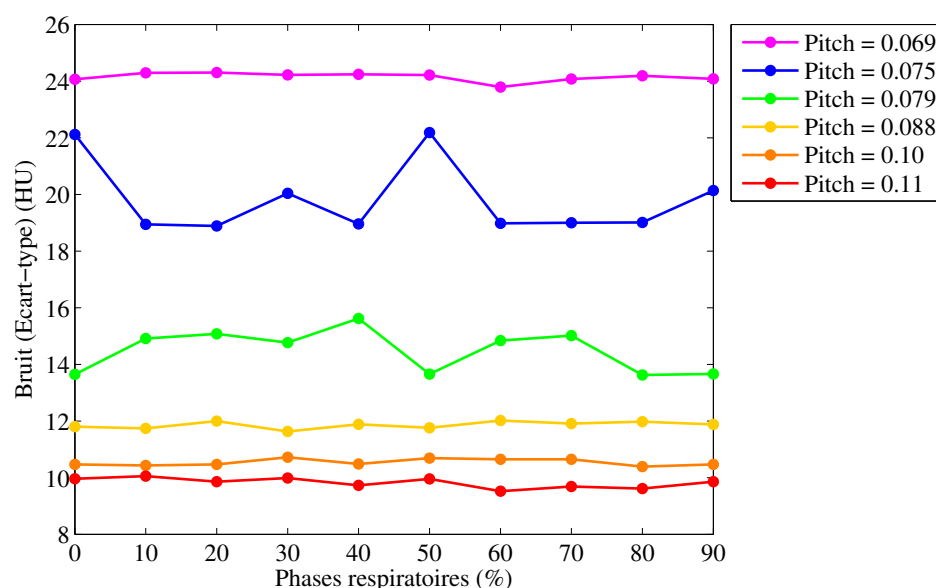


FIGURE 2.26 – Impact du pitch sur le bruit en fonction des phases respiratoires pour 6 valeurs de pitch : 0,069, 0,075, 0,079, 0,088, 0,1 et 0,11.

2.2.2.4 Discussion et conclusion

Comme observé par [Mori *et al.* 2006], [Persson *et al.* 2010] ou [Persson *et al.* 2011], cette étude a mis en évidence que les artefacts de mouvement dans les images 4D ont un impact sur la restitution des objets en mouvement. Ils ont pour conséquence de modifier leur taille et leur volume restitués, que ce soit pour les différentes phases ou pour l'ITV. Le volume et la forme restitués des OAR mobiles (foie, reins, poumons...) peuvent donc aussi être erronés, introduisant des erreurs supplémentaires dans le calcul des histogrammes dose-volume (HDV). De plus, cette étude a montré qu'ils peuvent aussi engendrer une modification de la couverture dosimétrique des volumes cibles en ce qui concerne la dose moyenne et le volume couvert par l'isodose de prescription. L'étude dosimétrique a été menée en utilisant un algorithme de superposition pour le calcul de dose mais il est important de noter que les modifications observées pourraient être différentes avec d'autres algorithmes tels que Monte-Carlo [Aarup *et al.* 2009].

L'influence des artefacts dus à un mauvais paramétrage de l'acquisition 4D a été étudiée avec des signaux respiratoires réguliers à l'aide du fantôme. Ce type d'artefacts apparaît préférentiellement dans les phases intermédiaires du mouvement des structures, la vitesse du mouvement étant quasiment nulle dans les phases extrêmes. Cependant, des irrégularités du signal respiratoire aboutissent aussi à la formation d'artefacts. Il est alors possible qu'ils apparaissent dans les phases extrêmes. Dans ce cas, leur influence sur la restitution du volume des structures mobiles peut être supérieure à celle observée dans l'étude, notamment en ce qui concerne l'ITV [Park *et al.* 2009].

L'impact des artefacts de mouvement ne peut être négligé et il est impératif d'ajuster les paramètres d'acquisition afin de limiter leur apparition. Au travers de ce travail, une méthodologie d'optimisation des paramètres a été proposée, en prenant en compte leur impact sur la qualité d'image et sur la dose délivrée au patient.

Afin de garantir la meilleure résolution temporelle, il est nécessaire de conserver une période de rotation la plus courte possible. Le pitch est donc le paramètre qui a été étudié. Intuitivement, il apparaîtrait logique d'abaisser la valeur du pitch afin de pallier d'éventuelles périodes respiratoires particulièrement longues au cours de l'acquisition, comme ce

peut être le cas lors d'apnées du patient. Il faudrait néanmoins s'assurer que la dose délivrée n'augmente pas de manière excessive. Pour cela il est possible de diminuer l'intensité du tube à rayons X afin de conserver une charge constante. Ceci peut être fait automatiquement par certains scanners, comme celui qui a été utilisé dans cette étude. Cependant, il est apparu que cet abaissement de l'intensité du tube s'accompagne de l'augmentation du bruit dans les phases reconstruites. Ceci est donc à prendre en considération pour la segmentation des volumes d'intérêt lors de la planimétrie ainsi que pour des techniques de traitement utilisant les images des phases individuelles. Par exemple, le suivi en temps réel des structures en mouvement par un dispositif tel que le Cyberknife (Accuray) nécessite la reconstruction d'images radiologiques numériques (DRR¹⁴) de qualité suffisante en terme de bruit à partir des phases. Une augmentation de la charge peut alors être envisagée afin de limiter l'augmentation du bruit, mais elle doit être raisonnable et l'augmentation de la dose au patient (proportionnellement à la charge) doit être maîtrisée.

Au vu des résultats obtenus, il apparaît raisonnable d'utiliser une valeur de pitch d'environ 0,08 en-dessous de laquelle le bruit augmente fortement. Lorsque le pitch minimum ne dépend pas du DFOV, un pitch de 0,08 associé à une période de rotation de 0,5 seconde convient pour des périodes respiratoires inférieures à environ 6 secondes (Équation 2.10), ce qui correspond à la majorité des patients. Pour le scanner utilisé dans ce chapitre, le pitch minimum dépend du DFOV et la valeur de R_s est de 645 mm (Équation 2.11). Ainsi, pour un DFOV de 500 mm, un pitch de 0,08 associé à une période de rotation de 0,5 seconde convient pour des périodes respiratoires inférieures à environ 4 secondes. De plus, un autre paramètre limitant peut exister. Il s'agit du temps d'acquisition. Pour le scanner utilisé, la limite est de 120 secondes, pour des raisons d'échauffement et de stabilité du tube. Ainsi, si le pitch est diminué, la vitesse de déplacement de la table étant réduite, le temps requis pour l'exploration d'un volume donné augmente. Dans le cas présent, une période de rotation de 0,5 seconde associée à un pitch de 0,08 permet l'acquisition d'une longueur d'environ 45 cm en une fois, ce qui est acceptable pour des explorations thoraciques pour le traitement de tumeurs pulmonaires. Ce couple de paramètres est d'ailleurs utilisé par plusieurs équipes [Hurkmans *et al.* 2011].

La définition de paramètres communs à tous les patients, comme envisagée dans ce chapitre, présente l'avantage de maîtriser le bruit dans les images et la dose délivrée aux patients. Cependant, les paramètres peuvent ne pas être adaptés pour certains patients et l'ajustement individuel est une approche plus robuste. Certains scanners proposent d'ailleurs un ajustement automatique du pitch en fonction de la période respiratoire. Le pitch doit alors être calculé en fonction de la période maximale du signal respiratoire, estimée par exemple à partir d'une acquisition préliminaire du signal.

14. En anglais : digitally reconstructed radiograph

2.2.3 Détection automatique des artéfacts de mouvements

2.2.3.1 Introduction

La détection des artéfacts de mouvement dans les images TDM 4D peut être utile pour améliorer la reconstruction [Ehrhardt *et al.* 2007, Georg *et al.* 2008] ou pour l'évaluation de la qualité d'images [Han *et al.* 2011, Smith *et al.* 2012]. En routine clinique, la détection peut être un support pour les manipulateurs en cas d'images artéfactées afin d'informer le radiothérapeute et éventuellement refaire l'acquisition.

L'optimisation du pitch faite dans l'étude précédente a conduit à une modification de la valeur utilisée pour la planification en routine clinique au Centre Léon Bérard. La valeur initiale de 0,1 a été modifiée pour une valeur de 0,081, valeur la plus proche de 0,08 (déterminée comme optimale dans l'étude précédente) accessible parmi les paramètres du scanner. Une importante base de données d'images TDM 4D de patients traités pour des cancers bronchiques a pu être constituée tout au long de cette thèse. Elle contient à la fois des images acquises avec le pitch initial et avec le pitch modifié. L'objectif de cette partie est d'évaluer la qualité de ces images en termes d'artéfacts de mouvement et ainsi de quantifier l'impact de cette optimisation sur la présence d'artéfacts dans les images de patients.

La détection visuelle des artéfacts de mouvement [Yamamoto *et al.* 2008] est très fastidieuse sur un grand nombre d'images TDM 4D. De plus, elle est sensible à l'appréciation de l'observateur. Différents algorithmes ont été développés afin de détecter automatiquement les artéfacts de mouvement. Ils se manifestent dans les images TDM 4D par des discontinuités au sein des structures imagées, perpendiculairement à la direction d'exploration (voir Figure 2.16). Comme le montre la Figure 2.27, ils apparaissent à l'interface entre des ensembles de coupes appelés *empilements*. Ces derniers sont composés de coupes acquises lors d'un même cycle respiratoire et appartenant à une même phase respiratoire.

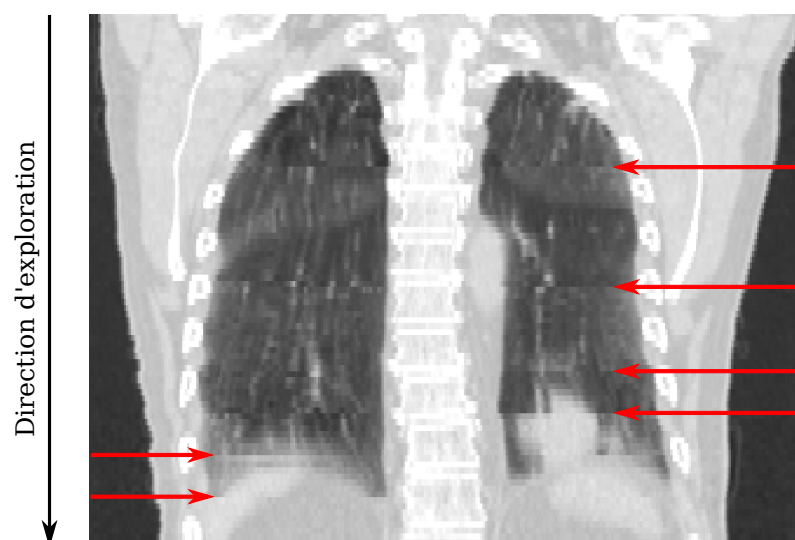


FIGURE 2.27 – Illustration des artéfacts de mouvements se manifestant par des (flèches rouges) discontinuités des structures perpendiculairement à la direction d'exploration, à l'interface entre les empilements.

Les discontinuités induites par les artéfacts peuvent être détectées par la mesure de la différence au carré des niveaux de gris entre deux coupes consécutives [Ehrhardt *et al.* 2007]. Elles peuvent aussi être détectées en mesurant l'écart, au ni-

veau de l'interface des empilements, entre les coupes observées et des coupes prédites [Georg *et al.* 2008]. Ces méthodes restent cependant peu efficaces car sensibles aux changements anatomiques dans la direction d'exploration. Il est aussi possible de prédire l'apparition d'artéfacts directement à partir du signal respiratoire mais selon [Han *et al.* 2011] cette méthode est moins efficace que celle proposée par les auteurs. Pour une interface entre deux empilements donnés, la méthode décrite par [Han *et al.* 2011] consiste à trouver parmi les autres phases reconstruites, un empilement de liaison ayant des coupes communes avec chacun des deux empilements considérés. Un recalage spatial rigide est ensuite réalisé entre chaque empilement et l'empilement de liaison. Le résultat du recalage (empilements jointifs, superposés ou dissociés) donne alors une indication sur la présence ou non d'un artéfact à l'interface des deux empilements considérés. Cette méthode a pour avantage de pouvoir identifier également le type d'artéfact (duplication ou recouvrement) mais elle présente différents inconvénients et limitations. Tout d'abord l'accès à l'intégralité des données 4D est nécessaire. De plus, comme souligné par les auteurs, la sélection correcte des empilements de liaison est indispensable mais peut ne pas être possible en cas de mouvements respiratoires trop irréguliers. Or, ces cas correspondent à l'apparition des artéfacts les plus importants. Cette méthode n'est pas sensible aux changements anatomiques dans la direction d'exploration mais elle peut être influencée par la déformation des structures entre les différentes phases. Enfin, elle n'est utilisable que pour des acquisitions en mode hélicoïdal car en mode axial, les empilements contiennent les mêmes coupes quelle que soit la phase. Pour une interface entre deux empilements donnés, il est alors impossible de trouver un empilement ayant des coupes communes avec chacun des deux empilements considérés.

Au vu des différentes limitations des algorithmes existants, nous proposons dans ce chapitre une méthode originale permettant de détecter les artéfacts de mouvement de manière automatique dans les images TDM 4D et utilisée pour l'analyse de la base de données. Cette étude a été présentée lors d'une conférence internationale [Bouilhol *et al.* 2013].

2.2.3.2 Matériel et méthodes

Détection des artéfacts

La méthode proposée ici consiste à calculer D , la p -ième puissance de la différence finie avant absolue d'ordre n du niveau de gris moyen entre des coupes adjacentes :

$$D(z) = |\Delta^n \bar{I}(z)|^p \quad (2.14)$$

avec $\bar{I}(z)$ le niveau de gris moyen de la coupe z . Une étape préliminaire a permis de déterminer que les valeurs $n = 3$ et $p = 7$ sont bien adaptées pour des acquisitions thoraciques avec les paramètres utilisés au centre Léon Bérard (voir paragraphe suivant : *Base de données*). Ceci permet d'amplifier les grandes valeurs de D (correspondant aux discontinuités de niveau de gris les plus importantes dans la direction de l'exploration) et d'atténuer les plus faibles, comme celles dues aux changements anatomiques.

Les discontinuités apparaissent essentiellement dans la partie interne du patient la plus mobile (poumons, diaphragme et structures internes de l'abdomen). Ainsi, afin d'améliorer la sensibilité aux artéfacts et de limiter encore la sensibilité aux changements anatomiques, la détection est réalisée dans la région située à la verticale des poumons, séparément du côté droit et du côté gauche. Ceci permet de prévenir la détection à tort d'artéfacts au niveau du sommet du diaphragme ou de l'apex des poumons lorsque ces structures se

trouvent à la même hauteur à droite et à gauche. La séparation des parties droite et gauche permet aussi d'améliorer la sensibilité aux artéfacts n'apparaissant de manière évidente que dans l'une des deux parties (voir Figure 2.27). De plus, seuls les voxels situés à l'intérieur des limites du patient sont considérés afin de limiter les perturbations dues à des objets situés à l'extérieur du patient (systèmes de contention, etc...). Pour cela, les poumons et le patient sont automatiquement segmentés selon les méthodes décrites par [Pinho *et al.* 2011, Vandemeulebroucke *et al.* 2012].

Par ailleurs, la détection est réalisée selon deux fenêtrages en niveau de gris excluant les structures osseuses. Entre les limites supérieure et inférieure des poumons, les voxels d'intensité comprise entre -2000 et 220 HU (fenêtrage poumons) sont considérés et, au-dessous de la limite inférieure, ce sont les voxels d'intensité comprise entre -180 et 220 HU (fenêtrage tissus mous). Ainsi, les variations brutales d'intensité dues à aux structures osseuses ou à la présence de gaz dans l'abdomen sont ignorées, et la sensibilité aux artéfacts n'apparaissant de manière évidente qu'avec l'un ou l'autre des fenêtrages est améliorée.

Les artéfacts sont détectés et localisés en appliquant des seuils (s_1 pour le fenêtrage poumons et s_2 pour le fenêtrage tissus mous) au dessus desquels les valeurs de D correspondent à des discontinuités considérées comme des artéfacts. Enfin, une distance minimale de 3 pixels (dans la direction d'exploration) entre deux artéfacts consécutifs détectés est imposée afin de limiter la détection de plusieurs artéfacts sur une longueur inférieure à la taille des empilements. Le principe de cette méthode de détection des artéfacts est illustré dans la Figure 2.28.

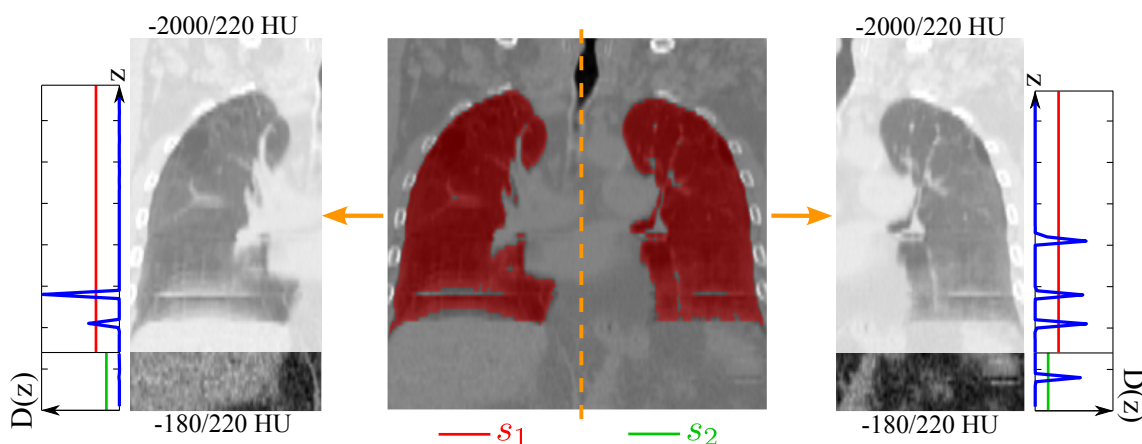


FIGURE 2.28 – Méthode de détection automatique des artéfacts. La détection est réalisée dans la région située à la verticale des poumons, séparément du côté droit et du côté gauche, selon deux fenêtrages en niveau de gris excluant les structures osseuses : intensités comprises entre -2000 et 220 HU (fenêtrage poumons) entre les limites supérieure et inférieure des poumons, et intensités comprises entre -180 et 220 HU (fenêtrage tissus mous) au-dessous de la limite inférieure. Ainsi, des valeurs élevées de $D(z)$ apparaissent au niveau des artéfacts. Ces derniers peuvent donc être détectés en appliquant des seuils s_1 et s_2 . La partie en rouge sur l'image centrale représente le résultat de la segmentation automatique des poumons utilisé pour définir la région située à la verticale des poumons.

Détermination des seuils de détection

L'ajustement des seuils de détection s_1 et s_2 est automatique et spécifique à chaque image. Issue d'une euristique, la méthode d'ajustement consiste à prendre en compte le fait que le nombre d'artéfacts détectés dépend non seulement du seuil et du nombre d'artéfacts présents dans l'image, mais aussi de la morphologie du patient et de la

longueur d'exploration. Les discontinuités apparaissent à l'interface de structures de densités différentes. Ainsi, la variation de l'intensité moyenne $\bar{I}(z)$ entre deux coupes n'est pas la même pour un patient de forte ou de faible corpulence (modification du contraste, notamment dans l'abdomen), ou avec beaucoup ou peu de structures denses dans les poumons. Il est donc envisageable d'ajuster les seuils de détection en fonction du nombre d'artéfacts détectés. La première étape consiste à déterminer $h_1(s)$ et $h_2(s)$ les nombres d'artéfacts détectés respectivement avec les deux fenêtres pour des seuils s allant de 1 à 10^{2p} sur une échelle logarithmique. Le choix de s_1 et s_2 est ensuite réalisé de manières différentes pour les deux fenêtres. Que ce soit pour le fenêtrage poumons ou le fenêtrage tissus mous, des valeurs de seuil limites basses et hautes sont instaurées afin d'améliorer la détection pour des patients de morphologie inhabituelle.

Pour le fenêtrage poumons, le seuil s_1^{max} correspondant au plus grand nombre d'artéfacts détectés est déterminé. Si plusieurs valeurs correspondent, la plus petite est sélectionnée. Le nombre d'artéfacts détectés cumulé décroissant $H_1(s)$ est ensuite calculé pour s allant de 10^{2p} à s_1^{max} . La droite passant par $H_1(s_1^{max})$ et la valeur précédente $H_1(s_1^{max+})$ est alors déterminée et son intersection avec l'axe des abscisses détermine la valeur de s_1 . Si s_1 est inférieur à une valeur minimum s_1^{inf} ou si aucun artéfact n'est détecté au-delà d'une limite supérieure s_1^{sup} , alors aucun artéfact n'est détecté. La Figure 2.29 illustre la méthode de détermination du seuil s_1 .

Pour le fenêtrage tissus mous, le seuil s_2^{max} correspondant au plus grand nombre d'artéfacts détectés est également déterminé. Si plusieurs valeurs correspondent, c'est la plus grande qui est sélectionnée et $s_2 = s_2^{max}$. Si s_2 est inférieur à une valeur minimum s_2^{inf} alors $s_2 = s_2^{inf}$, et si aucun artéfact n'est détecté au-delà d'une limite supérieure s_2^{sup} alors une valeur intermédiaire s_2^{int} est choisie comme seuil s_2 . La Figure 2.30 illustre la méthode de détermination du seuil s_2 .

Nous pouvons remarquer que lorsque la valeur du seuil diminue, le nombre d'artéfacts augmente jusqu'à atteindre une valeur maximale, puis diminue (voir Figures 2.29 et 2.30). Ceci est dû à la distance minimale de 3 pixels imposée entre deux artéfacts consécutifs détectés. En effet, pour de faibles valeurs de seuil, le nombre d'ensembles de 3 coupes consécutives à l'interface desquelles la valeur de D est inférieure au seuil est également faible. La détermination des valeurs optimales de s_1^{inf} et s_1^{sup} ainsi que s_2^{inf} , s_2^{int} et s_2^{sup} a été réalisée au moyen de deux validations croisées de type *leave-one-out*, une pour chaque fenêtrage. Pour cela, les artéfacts ont été repérés visuellement dans 27 phases respiratoires sélectionnées aléatoirement parmi les examens scanner 4D de 25 patients de la base de données décrite en introduction. Pour chaque image, l'analyse a consisté à mesurer la sensibilité Se et la spécificité Sp de la méthode obtenues avec les 26 autres images et ceci pour un grand nombre de valeurs de s_1^{inf} , s_1^{sup} , s_2^{inf} , s_2^{int} et s_2^{sup} . Pour la mesure de la spécificité, le nombre de vrais négatifs a été déterminé en considérant des empilements d'une taille égale à la largeur de collimation. Cela correspond à la taille maximale des empilements [Han et al. 2011] et donc à une estimation basse de la spécificité. Le calcul du produit $Se \times Sp$ a permis de déterminer les valeurs optimales pour chacune des 27 combinaisons.

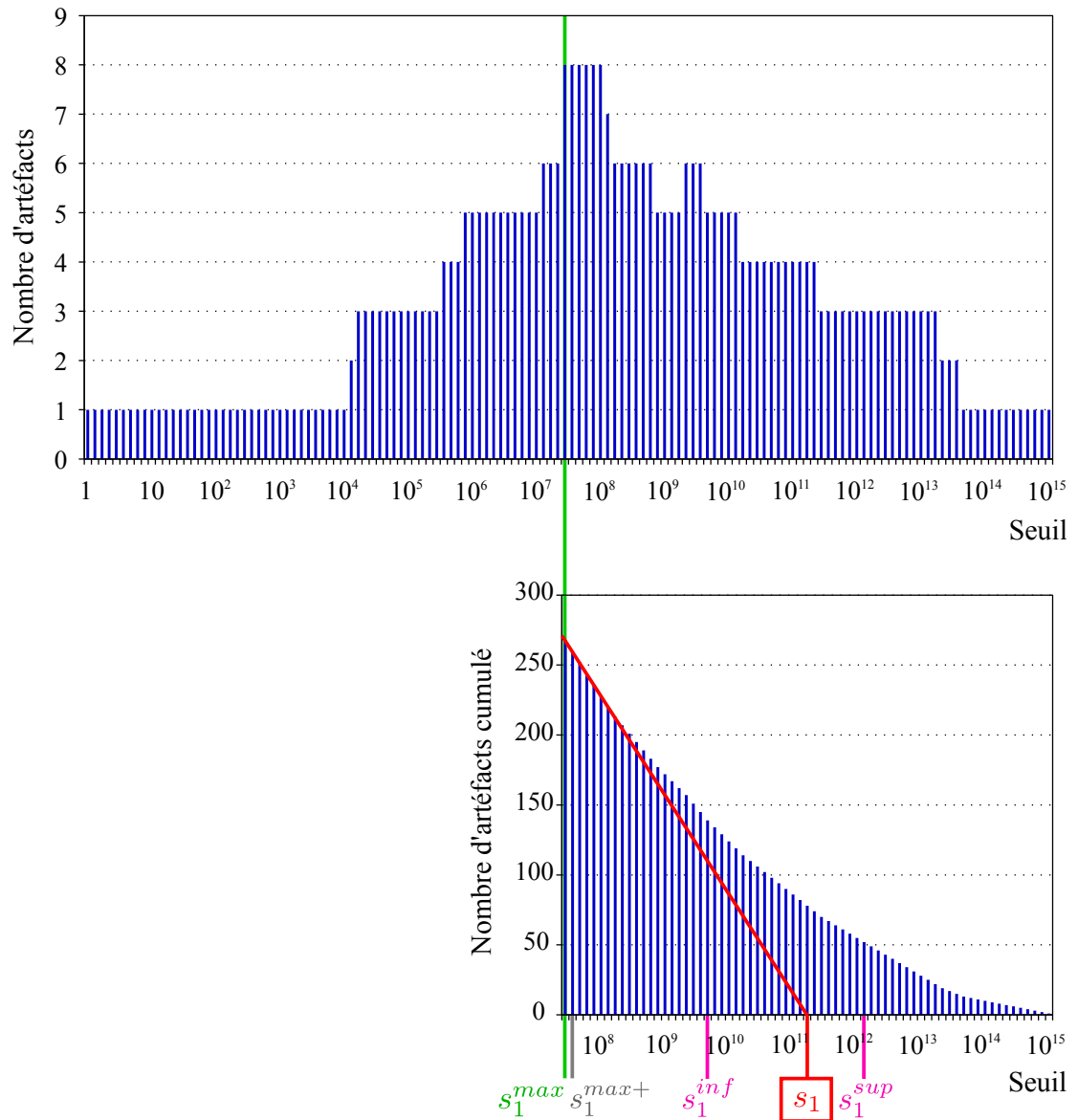


FIGURE 2.29 – Méthode de détermination du seuil s_1 . La droite passant par $H_1(s_1^{max})$ et $H_1(s_1^{max+})$ est tracée en rouge.

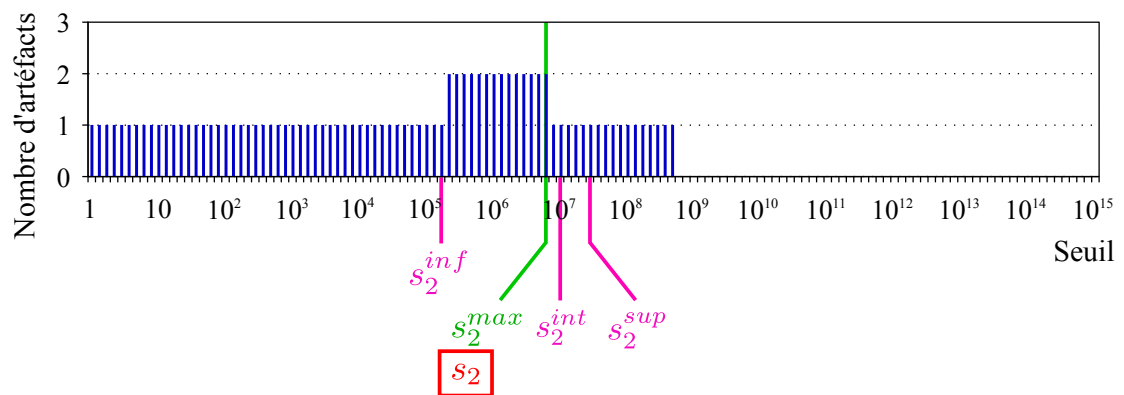


FIGURE 2.30 – Méthode de détermination du seuil s_2 .

Base de données

Les images TDM 4D de 114 patients traités pour des cancers bronchiques au Centre Léon Bérard ont été analysées. Le scanner utilisé est le même que celui décrit dans l'étude précédente, un Brilliance Big Bore associé à une ceinture abdominale pour l'acquisition du signal respiratoire (Philips Medical Systems) (voir Figure 2.19). Pour chaque patient, dix phases respiratoires ont été reconstruites avec une épaisseur de coupe de 3 mm. Les acquisitions ont été réalisées en mode hélicoïdal avec une période de rotation de 0,5 secondes, une largeur de collimation de 16 x 1,5 mm et une charge de 400 ou 800 mAs/coupe. Pour 74 patients, les images ont été acquises avec le pitch initial de 0,1 et pour les 40 autres, l'acquisition a été réalisée avec le pitch optimisé de 0,081.

Pour chaque patient et pour chaque phase respiratoire, le nombre d'artéfacts détectés a été relevé. Les fréquences d'apparition des artéfacts pour les deux valeurs de pitch ont été comparées et analysées statistiquement au moyen de tests du χ^2 .

2.2.3.3 Résultats

Détection des artéfacts

Des valeurs optimales $s_1^{inf} = 7 \times 10^9$ et $s_1^{sup} = 3 \times 10^{12}$ ont été obtenues pour chacune des 27 combinaisons et des valeurs optimales $s_2^{inf} = 3 \times 10^5$, $s_2^{int} = 1 \times 10^7$ et $s_2^{sup} = 5 \times 10^7$ pour 22 combinaisons sur 27. Avec ces valeurs, une sensibilité de 0,73 et une spécificité de 0,97 ont été observées. Le produit $Se \times Sp$ ainsi obtenu est de 0,70.

Base de données

La détection automatique des artéfacts de mouvement dans les images TDM 4D des 114 patients a montré qu'avec un pitch de 0,1, 92 % des patients présentent au moins un artéfact dans l'une des phases et avec un pitch de 0,081, ce pourcentage est de 85 %. De plus le nombre moyen de phases respiratoires affectées par des artéfacts est de 6,2 avec un pitch de 0,1 et de 5,2 avec un pitch de 0,081.

La Figure 2.31 présente le nombre moyen d'artéfacts détectés en fonction de la phase respiratoire. Globalement, le nombre moyen d'artéfacts détectés est inférieur pour un pitch de 0,081 par rapport à un pitch de 0,1. En moyenne 1,51 (écart-type 0,29) artéfacts ont été détectés pour un pitch de 0,081 et 2,02 (écart-type 0,49) pour un pitch de 0,1. De plus le nombre d'artéfacts varie moins en fonction de la phase respiratoire avec un pitch de 0,081 qu'avec un pitch de 0,1. Les phases les moins affectées par des artéfacts sont les phases de fin d'expiration car ce sont les plus stables du cycle respiratoire. Les phases pour lesquelles la réduction du nombre d'artéfacts est la plus importante entre un pitch de 0,1 et un pitch de 0,081 sont les phases 10%, 20%, 30%, 70%, 80% et 90%. En effet ce sont des phases où la vitesse des structures est la plus grande et qui sont donc plus sensibles à un mauvais échantillonnage du mouvement dû à un mauvais paramétrage. Dans ces phases, une réduction moyenne du nombre d'artéfacts détectés de 0,79 (écart-type 0,23) a été observée. Pour les autres phases où la vitesse des structures est faible (0%, 40%, 50%, 60%), la réduction moyenne du nombre d'artéfacts est de 0,09 (écart-type 0,17). Comme illustré dans la Figure 2.32, la réduction du nombre d'artéfacts s'accompagne d'une augmentation du pourcentage de patients pour lesquels aucun artéfact n'est détecté. Cette augmentation est statistiquement significative pour les phases 10% ($p = 0,041$), 70% ($p = 0,004$) et 80% ($p = 0,025$).

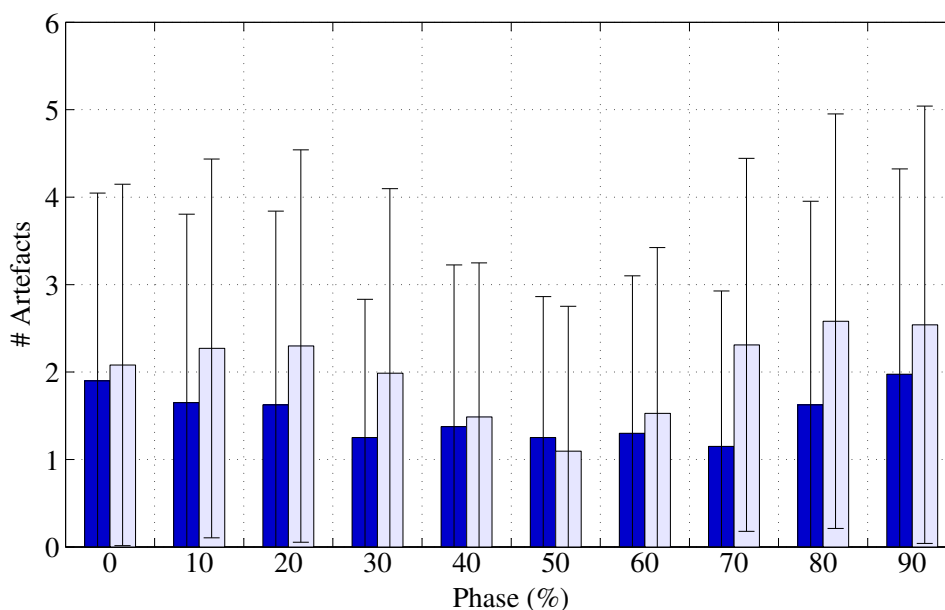


FIGURE 2.31 – Nombre moyen d'artefacts détectés dans les images TDM 4D de la base de données en fonction de la phase respiratoire pour un pitch de (bleu clair) 0,1 et de (bleu foncé) 0,081.

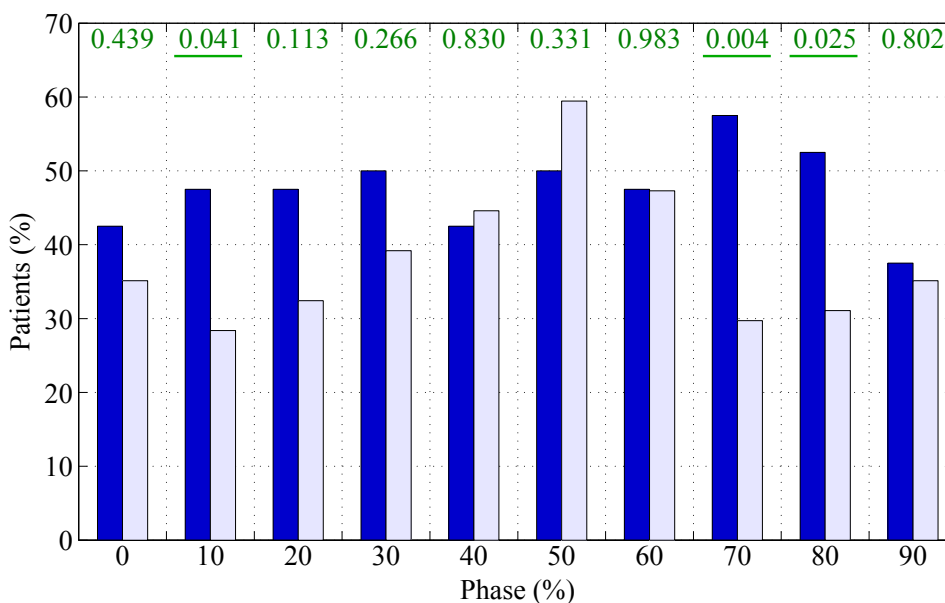


FIGURE 2.32 – Pourcentage de patients sans artefacts détectés dans les images TDM 4D de la base de données en fonction de la phase respiratoire pour un pitch de (bleu clair) 0,1 et de (bleu foncé) 0,081. En vert sont présentées les p -valeurs et les celles qui reflètent une différence significatives sont soulignées.

2.2.3.4 Discussion et conclusion

Détection des artéfacts

La valeur du produit $Se \times Sp$ de 0,70 obtenue dans cette étude est comparable aux résultats obtenus par [Han *et al.* 2011] qui avaient obtenu une valeur moyenne de 0,72 (5 patients) avec une sensibilité moyenne de 0,87 et une spécificité moyenne de 0,82. Malgré une sensibilité plus faible ($Se = 0,73$), l'avantage de la méthode proposée ici est de présenter une spécificité élevée ($Sp = 0,97$), c'est-à-dire que peu d'artéfacts sont faussement détectés. De plus, cette méthode ne requiert pas l'accès à l'intégralité des données 4D mais peut être utilisée sur une seule image 3D. Cependant, elle nécessite une segmentation automatique (même grossière) des poumons et du patient.

Base de données

Des images TDM 4D de 114 patients ont été analysées à l'aide de l'algorithme de détection automatique des artéfacts de mouvement proposé ici. L'abaissement du pitch d'une valeur de 0,1 à une valeur de 0,081 a permis de diminuer le nombre d'artéfacts détectés et d'augmenter le taux de patients pour lesquels aucun artéfact n'est détecté. Il a été observé qu'avec un pitch de 0,1, 92 % des patients présentent au moins un artéfact dans l'une des phases et avec un pitch de 0,081, ce pourcentage est de 85 %. Ces valeurs sont en accord avec les résultats obtenus par [Yamamoto *et al.* 2008] qui avaient observé la présence d'au moins un artéfact pour 90% de leurs 50 patients. Elles sont toutefois difficilement comparables étant donné que [Yamamoto *et al.* 2008] avaient analysé visuellement toutes les images alors que nous avons utilisé une méthode automatique ayant une sensibilité et une spécificité inférieures à 1. Pour des phases où la vitesse des structures est grande, l'analyse a permis de mettre en évidence une amélioration statistiquement significative de la qualité d'image en termes d'artéfacts de mouvement en passant d'une valeur de pitch de 0,1 à une valeur de 0,081. L'amélioration observée peut également être considérée comme significative d'un point de vue clinique étant donné que, comme montré dans l'étude précédente, la présence d'artéfacts peut dégrader la définition des volumes d'intérêts et compromettre le respect des doses prescrites. L'optimisation des paramètres d'acquisition a permis de limiter l'apparition d'artéfacts de mouvements dus à d'éventuelles inadéquations entre ces paramètres et la fréquence respiratoire des patients. Cependant, la grande majorité des artéfacts sont dus aux irrégularités du signal respiratoire et des méthodes telles que l'optimisation du tri des données, l'entraînement du patient ou l'interpolation des données par recalage déformable sont alors à envisager (voir paragraphe 2.1.4).

2.3 Conclusion du chapitre

Ce chapitre a été l'occasion de détailler le fonctionnement du tomodesitométrisme et plus particulièrement du tomodesitométrisme 4D. En effet, cette modalité est désormais recommandée pour la planification de traitements que ce soit en radiothérapie par photons [Keall *et al.* 2006] ou par ions légers [Bert & Durante 2011, Rietzel & Bert 2010]. Cependant, la TDM 4D est une modalité dont les paramètres d'acquisition doivent être adaptés à la respiration du patient et qui est sensible aux irrégularités du mouvement respiratoire. Des artefacts de mouvement peuvent alors apparaître dans les images reconstruites.

Au travers de deux études, nous avons proposé des méthodologies d'optimisation ainsi que des recommandations quant au réglage des paramètres d'acquisition, en tenant compte de la qualité d'image et de la dose délivrée au patient. Nous avons mis en évidence que la présence d'artefacts de mouvement a une influence sur la qualité de la planification de traitement en radiothérapie par photon. C'est pourquoi il est fortement déconseillé de réaliser toute planification de traitement sur des images présentant des artefacts de mouvement pour des traitements nécessitant une très haute précision dans la délivrance de la dose comme dans le cas de traitements réalisés en conditions stéréotaxiques extra-crâniennes [Benedict *et al.* 2010] (voir chapitre 4). De plus, en hadronthérapie, la précision balistique et la sensibilité aux changements de densité intrinsèques à ce type de rayonnement font que la présence d'artefacts de mouvement dans les images utilisées pour la planification pourrait conduire à des effets délétères, que ce soit en termes de contrôle local ou de toxicité. Il apparaît donc essentiel d'évaluer la qualité des images TDM 4D. Pour cela, nous avons également proposé un algorithme de détection automatique des artefacts dans les images TDM 4D de thorax. Ce dernier a été utilisé afin d'évaluer la qualité des images TDM 4D de patients d'une importante base de données et a permis d'observer que l'optimisation du pitch, selon la méthodologie présentée dans les deux études précédentes, a conduit à une diminution du nombre d'artefacts dans les images de patients.

Si les images TDM classiques sont bien adaptées à la planification de la dose en radiothérapie par photons, la situation n'est pas la même avec des ions légers. Les images TDM classiques renseignent sur la densité électronique des tissus. Dans le cas d'ions légers, les densités électroniques ne suffisent pas pour décrire les interactions des ions avec la matière. Cet aspect est discuté plus en détail dans le 6.

L'utilisation de l'IRM pour la planification de traitements en radiothérapie par photons a également été envisagée [Lee *et al.* 2003, Chen *et al.* 2004b, Karlsson *et al.* 2009, Jonsson *et al.* 2010, Lambert *et al.* 2011]. Ceci permet à la fois de réduire les doses délivrées au patient pour l'imagerie et de bénéficier d'un meilleur contraste pour la définition des structures d'intérêt au niveau des tissus mous. Une conversion grossière des images en unités Hounsfield est alors réalisée après segmentation des principales structures, ce qui introduit des incertitudes lors de la simulation du dépôt de dose. De plus, les distorsions géométriques présentes dans les images IRM peuvent être à l'origine d'incertitudes supplémentaires [Lee *et al.* 2003, Karlsson *et al.* 2009]. L'impact de ces incertitudes (unités Hounsfield + distorsions géométriques) a été jugé mineur en radiothérapie par photons pour différentes localisations [Jonsson *et al.* 2010]. Aucune étude n'a été recensée au sujet de l'utilisation d'images IRM pour la planification de traitements en hadronthérapie, mais il est très probable que ces incertitudes aient une influence significative sur la précision du calcul de dose.

Enfin, avec l'émergence de nouveaux algorithmes de reconstruction tels que les algorithmes itératifs, une diminution conséquente de la dose délivrée au patient en imagerie TDM peut être réalisée.

Bibliographie

- [Aarup *et al.* 2009] Lasse Rye Aarup, Alan E Nahum, Christina Zacharatou, Trine Juhler-Nøttrup, Tommy Knöös, Håkan Nyström, Lena Specht, Elinore Wieslander et Stine S Korreman. *The effect of different lung densities on the accuracy of various radiotherapy dose calculation methods : implications for tumour coverage*. Radiother Oncol, vol. 91, no. 3, pages 405–414, Jun 2009. (Cité en pages 25 et 85.)
- [Abdelnour *et al.* 2007] A. F. Abdelnour, S. A. Nehmeh, T. Pan, J. L. Humm, P. Vernon, H. Schöder, K. E. Rosenzweig, G. S. Mageras, E. Yorke, S. M. Larson et Y. E. Erdi. *Phase and amplitude binning for 4D-CT imaging*. Phys Med Biol, vol. 52, no. 12, pages 3515–3529, Jun 2007. (Cité en page 67.)
- [Ayadi *et al.* 2009] M. Ayadi, L. Imbert, G. Bouilhol, C. Ginestet et D. Sarrut. *Optimization of three-dimensional Computed Tomography (3D CT) scan parameters for imaging moving lung tumors*. In 10th Biennial ESTRO Conference on Physics and Radiation Technology for Clinical Radiotherapy, 2009. (Cité en page 69.)
- [Ayadi *et al.* 2011] M. Ayadi, G. Bouilhol, L. Imbert, C. Ginestet et D. Sarrut. *[Scan acquisition parameter optimization for the treatment of moving tumors in radiotherapy]*. Cancer Radiother, vol. 15, no. 2, pages 115–122, Apr 2011. (Cité en pages 66 et 69.)
- [Benedict *et al.* 2010] Stanley H. Benedict, Kamil M. Yenice, David Followill, William Hinson, Brian Kavanagh, Paul Keall, Michael Lovelock, Sanford Meeks, Lech Papiez, Thomas Purdie, Ramaswamy Sadagopan, Michael C. Schell, Bill Salter, David J. Schlesinger, Almon S. Shiu, Timothy Solberg, Danny Y. Song, Volker Stieber, Robert Timmerman, Wolfgang A. Tomé, Dirk Verellen, Lu Wang et Fang-Fang Yin. *Stereotactic body radiation therapy : The report of AAPM Task Group 101*. Med Phys, vol. 37, no. 8, pages 4078–4101, Aug 2010. (Cité en pages 95, 142, 143 et 144.)
- [Bert & Durante 2011] C. Bert et M. Durante. *Motion in radiotherapy : particle therapy*. Phys Med Biol, vol. 56, no. 16, pages R113–R144, Aug 2011. (Cité en pages 27, 95 et 208.)
- [Bouilhol *et al.* 2013] G. Bouilhol, M. Ayadi, R. Pinho, S. Rit et D. Sarrut. *Motion artefact detection in four-dimensional computed tomography images*. In International Conference on the use of Computers in Radiation Therapy ICCR, 2013. (Cité en page 88.)
- [Bracken *et al.* 2010] John Bracken, Brandon Driscoll et Catherine Coolens. *Volumetric 4D computed tomography with a 320 multi-slice scanner*. In XVIth International Conference on the use of Computers in Radiation Therapy ICCR, 2010. (Cité en page 68.)
- [Bradley *et al.* 2006] Jeffrey D. Bradley, Ahmed N. Nofal, Issam M. El Naqa, Wei Lu, Jubei Liu, James Hubenschmidt, Daniel A. Low, Robert E. Drzymala et Divya Khullar. *Comparison of helical, maximum intensity projection (MIP), and averaged intensity (AI) 4D CT imaging for stereotactic body radiation therapy (SBRT) planning in lung cancer*. Radiother Oncol, vol. 81, no. 3, pages 264–268, Dec 2006. (Cité en pages 65, 66, 124 et 125.)
- [Bruder *et al.* 2004] Herbert Bruder, Thomas Flohr et Rainer Raupach. *Histogram-based image filtering in computed tomography*, November 2004. (Cité en page 53.)
- [Cai *et al.* 2007] Jing Cai, Paul W. Read, Joseph M. Baisden, James M. Larner, Stanley H. Benedict et Ke Sheng. *Estimation of error in maximal intensity projection-based internal target volume of lung tumors : a simulation and comparison study using dynamic magnetic resonance imaging*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 69, no. 3, pages 895–902, Nov 2007. (Cité en page 65.)

- [Chen *et al.* 2004a] George T Y. Chen, Jong H. Kung et Kevin P. Beaudette. *Artifacts in computed tomography scanning of moving objects*. Semin Radiat Oncol, vol. 14, no. 1, pages 19–26, Jan 2004. (Cité en pages 66 et 80.)
- [Chen *et al.* 2004b] Lili Chen, Robert A Price Jr, Lu Wang, Jinsheng Li, Lihong Qin, Shawn McNeeley, C-M Charlie Ma, Gary M. Freedman et Alan Pollack. *MRI-based treatment planning for radiotherapy : dosimetric verification for prostate IMRT*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 60, no. 2, pages 636–647, Oct 2004. (Cité en page 95.)
- [Ehrhardt *et al.* 2007] Jan Ehrhardt, René Werner, Dennis S ring, Thorsten Frenzel, Wei Lu, Daniel Low et Heinz Handels. *An optical flow based method for improved reconstruction of 4D CT data sets acquired during free breathing*. Med Phys, vol. 34, no. 2, pages 711–721, Feb 2007. (Cité en pages 68 et 87.)
- [Ezhil *et al.* 2009] Muthuveni Ezhil, Sastry Vedam, Peter Balter, Bum Choi, Dragan Mirkovic, George Starkschall et Joe Y. Chang. *Determination of patient-specific internal gross tumor volumes for lung cancer using four-dimensional computed tomography*. Radiat Oncol, vol. 4, page 4, 2009. (Cité en pages 65, 66, 109 et 125.)
- [Flohr *et al.* 2006] Thomas G. Flohr, Cynthia H. McCollough, Herbert Bruder, Martin Petersilka, Klaus Gruber, Christoph S ss, Michael Grasruck, Karl Stierstorfer, Bernhard Krauss, Rainer Raupach, Andrew N. Primak, Axel K ttner, Stefan Achenbach, Christoph Becker, Andreas Kopp et Bernd M. Ohnesorge. *First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system*. Eur Radiol, vol. 16, no. 2, pages 256–268, Feb 2006. (Cité en page 56.)
- [Ford *et al.* 2003] E. C. Ford, G. S. Mageras, E. Yorke et C. C. Ling. *Respiration-correlated spiral CT : a method of measuring respiratory-induced anatomic motion for radiation treatment planning*. Med Phys, vol. 30, no. 1, pages 88–97, Jan 2003. (Cité en pages 63 et 64.)
- [Georg *et al.* 2008] M. Georg, R. Souvenir, A.J. Hope et R. Pless. *Manifold learning for 4D CT reconstruction of the lung*. In IEEE Computer Society Workshop on Mathematical Methods in Biomedical Image Analysis MMBIA, pages 1–8, 2008. (Cité en pages 87 et 88.)
- [George *et al.* 2006] Rohini George, Theodore D. Chung, Sastry S. Vedam, Viswanathan Ramakrishnan, Radhe Mohan, Elisabeth Weiss et Paul J. Keall. *Audio-visual biofeedback for respiratory-gated radiotherapy : impact of audio instruction and audio-visual biofeedback on respiratory-gated radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 65, no. 3, pages 924–933, Jul 2006. (Cité en pages 68 et 208.)
- [Goldman 2007] Lee W. Goldman. *Principles of CT and CT technology*. J Nucl Med Technol, vol. 35, no. 3, pages 115–28 ; quiz 129–30, Sep 2007. (Cité en page 53.)
- [Grass *et al.* 2003] M. Grass, R. Manzke, T. Nielsen, P. Koken, R. Proksa, M. Natanzon et G. Shechter. *Helical cardiac cone beam reconstruction using retrospective ECG gating*. Phys Med Biol, vol. 48, no. 18, pages 3069–3084, Sep 2003. (Cité en page 63.)
- [Han *et al.* 2011] Dongfeng Han, John Bayouth, Sudershan Bhatia, Milan Sonka et Xiaodong Wu. *Characterization and identification of spatial artifacts during 4D-CT imaging*. Med Phys, vol. 38, no. 4, pages 2074–2087, Apr 2011. (Cité en pages 67, 87, 88, 90 et 94.)
- [Hertanto *et al.* 2012] Agung Hertanto, Qinghui Zhang, Yu-Chi Hu, Oleksandr Dzyubak, Andreas Rimner et Gig S. Mageras. *Reduction of irregular breathing artifacts in respiration-correlated CT images using a respiratory motion model*. Med Phys, vol. 39, no. 6, pages 3070–3079, 2012. (Cité en page 68.)

- [Hounsfield 1973] G. N. Hounsfield. *Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system*. Br J Radiol, vol. 46, no. 552, pages 1016–1022, Dec 1973. (Cité en page 53.)
- [Hurkmans *et al.* 2011] Coen W. Hurkmans, Maarten van Lieshout, Danny Schuring, Mariëlle J.T. van Heumen, Johan P. Cuijpers, Frank J. Lagerwaard, Joachim Widder, Uulke A. van der Heide et Suresh Senan. *Quality Assurance of 4D-CT Scan Techniques in Multicenter Phase III Trial of Surgery Versus Stereotactic Radiotherapy (Radiosurgery or Surgery for Operable Early Stage (Stage 1A) Non-Small-Cell Lung Cancer [ROSEL] Study)*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 80, no. 3, pages 918 – 927, 2011. (Cité en page 86.)
- [IAEA 2007] IAEA. *Dosimetry in Diagnostic Radiology : An International Code of Practice*. Technical Reports Series 457, International Atomic Energy Agency, 2007. (Cité en page 57.)
- [ICRU 2005] ICRU. *Patient Dosimetry for X Rays used in Medical Imaging*. Report 74, International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD, 2005. (Cité en page 57.)
- [Johnson *et al.* 2007] Thorsten R. C. Johnson, Bernhard Krauss, Martin Sedlmair, Michael Grasruck, Herbert Bruder, Dominik Morhard, Christian Fink, Sabine Weckbach, Miriam Lenhard, Bernhard Schmidt, Thomas Flohr, Maximilian F. Reiser et Christoph R. Becker. *Material differentiation by dual energy CT : initial experience*. Eur Radiol, vol. 17, no. 6, pages 1510–1517, Jun 2007. (Cité en page 56.)
- [Johnston *et al.* 2011] Eric Johnston, Maximilian Diehn, James D. Murphy, Billy W Loo Jr et Peter G. Maxim. *Reducing 4D CT artifacts using optimized sorting based on anatomic similarity*. Med Phys, vol. 38, no. 5, pages 2424–2429, May 2011. (Cité en page 68.)
- [Jonsson *et al.* 2010] Joakim H. Jonsson, Magnus G. Karlsson, Mikael Karlsson et Tufve Nyholm. *Treatment planning using MRI data : an analysis of the dose calculation accuracy for different treatment regions*. Radiat Oncol, vol. 5, page 62, 2010. (Cité en page 95.)
- [Kalender *et al.* 1990] W. A. Kalender, W. Seissler, E. Klotz et P. Vock. *Spiral volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation*. Radiology, vol. 176, no. 1, pages 181–183, Jul 1990. (Cité en page 57.)
- [Kalender 2006] Willi A. Kalender. *X-ray computed tomography*. Phys Med Biol, vol. 51, no. 13, pages R29–R43, Jul 2006. (Cité en pages 53, 54, 55, 56 et 57.)
- [Karlsson *et al.* 2009] Mikael Karlsson, Magnus G. Karlsson, Tufve Nyholm, Christopher Amies et Björn Zackrisson. *Dedicated magnetic resonance imaging in the radiotherapy clinic*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 74, no. 2, pages 644–651, Jun 2009. (Cité en page 95.)
- [Keall *et al.* 2004] P. J. Keall, G. Starkschall, H. Shukla, K. M. Forster, V. Ortiz, C. W. Stevens, S. S. Vedam, R. George, T. Guerrero et R. Mohan. *Acquiring 4D thoracic CT scans using a multislice helical method*. Phys Med Biol, vol. 49, no. 10, pages 2053–2067, May 2004. (Cité en pages 63 et 64.)
- [Keall *et al.* 2006] Paul J Keall, Gig S Mageras, James M Balter, Richard S Emery, Kenneth M Forster, Steve B Jiang, Jeffrey M Kapatoes, Daniel A Low, Martin J Murphy, Brad R Murray, Chester R Ramsey, Marcel B Van Herk, S. Sastry Vedam, John W Wong et Ellen Yorke. *The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76*. Med Phys, vol. 33, no. 10, pages 3874–3900, Oct 2006. (Cité en pages 27, 52, 95 et 144.)

- [Kriminski *et al.* 2005] Sergey Kriminski, Matthias Mitschke, Stephen Sorensen, Nicole M. Wink, Phillip E. Chow, Steven Tenn et Timothy D. Solberg. *Respiratory correlated cone-beam computed tomography on an isocentric C-arm*. Phys Med Biol, vol. 50, no. 22, pages 5263–5280, Nov 2005. (Cité en page 64.)
- [Kubo & Hill 1996] H. D. Kubo et B. C. Hill. *Respiration gated radiotherapy treatment : a technical study*. Phys Med Biol, vol. 41, no. 1, pages 83–91, Jan 1996. (Cité en pages 28 et 64.)
- [Lagerwaard *et al.* 2001] F. J. Lagerwaard, J. R. Van Sornsens de Koste, M. R. Nijssen-Visser, R. H. Schuchhard-Schipper, S. S. Oei, A. Munne et S. Senan. *Multiple "slow" CT scans for incorporating lung tumor mobility in radiotherapy planning*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 51, no. 4, pages 932–937, Nov 2001. (Cité en page 62.)
- [Lambert *et al.* 2011] Jonathan Lambert, Peter B. Greer, Fred Menk, Jackie Patterson, Joel Parker, Kara Dahl, Sanjiv Gupta, Anne Capp, Chris Wratten, Colin Tang, Mahesh Kumar, Jason Dowling, Sarah Hauville, Cynthia Hughes, Kristen Fisher, Peter Lau, James W. Denham et Olivier Salvado. *MRI-guided prostate radiation therapy planning : Investigation of dosimetric accuracy of MRI-based dose planning*. Radiother Oncol, vol. 98, no. 3, pages 330–334, Mar 2011. (Cité en page 95.)
- [Langner & Keall 2008] U. W. Langner et P. J. Keall. *Prospective displacement and velocity-based cine 4D CT*. Med Phys, vol. 35, no. 10, pages 4501–4512, Oct 2008. (Cité en page 68.)
- [Langner & Keall 2009] U. W. Langner et P. J. Keall. *Accuracy in the localization of thoracic and abdominal tumors using respiratory displacement, velocity, and phase*. Med Phys, vol. 36, no. 2, pages 386–393, Feb 2009. (Cité en page 68.)
- [Langner & Keall 2010] Ulrich W. Langner et Paul J. Keall. *Quantification of artifact reduction with real-time cine four-dimensional computed tomography acquisition methods*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 76, no. 4, pages 1242–1250, Mar 2010. (Cité en page 68.)
- [Lee *et al.* 2003] Young K. Lee, Marc Bollet, Geoffrey Charles-Edwards, Maggie A. Flower, Martin O. Leach, Helen McNair, Elizabeth Moore, Carl Rowbottom et Steve Webb. *Radiotherapy treatment planning of prostate cancer using magnetic resonance imaging alone*. Radiother Oncol, vol. 66, no. 2, pages 203–216, Feb 2003. (Cité en page 95.)
- [Li *et al.* 2009] Ruijiang Li, John H. Lewis, Laura I. Cerviño et Steve B. Jiang. *4D CT sorting based on patient internal anatomy*. Phys Med Biol, vol. 54, no. 15, pages 4821–4833, Aug 2009. (Cité en page 68.)
- [Li *et al.* 2012] Hua Li, Camille Noel, Jose Garcia-Ramirez, Daniel Low, Jeffrey Bradley, Clifford Robinson, Sasa Mutic et Parag Parikh. *Clinical evaluations of an amplitude-based binning algorithm for 4DCT reconstruction in radiation therapy*. Med Phys, vol. 39, no. 2, page 922, Feb 2012. (Cité en pages 64 et 80.)
- [Liu *et al.* 2012] Jin Liu, Jia-Zhou Wang, Jian-Dong Zhao, Zhi-Yong Xu et Guo-Liang Jiang. *Use of combined maximum and minimum intensity projections to determine internal target volume in 4-dimensional CT scans for hepatic malignancies*. Radiat Oncol, vol. 7, page 11, 2012. (Cité en page 66.)
- [Low *et al.* 2003] Daniel A Low, Michelle Nystrom, Eugene Kalinin, Parag Parikh, James F Dempsey, Jeffrey D Bradley, Sasa Mutic, Sasha H Wahab, Tareque Islam, Gary Christensen, David G Politte et Bruce R Whiting. *A method for the reconstruction of four-dimensional synchronized CT scans acquired during free breathing*. Med Phys, vol. 30, no. 6, pages 1254–1263, Jun 2003. (Cité en pages 63 et 64.)

- [Low *et al.* 2013] Daniel A. Low, Benjamin M. White, Percy P. Lee, David H. Thomas, Sergio Gaudio, Shyam S. Jani, Xiao Wu et James M. Lamb. *A novel CT acquisition and analysis technique for breathing motion modeling*. Phys Med Biol, vol. 58, no. 11, pages L31–L36, Jun 2013. (Cité en page 68.)
- [Lu *et al.* 2005] Wei Lu, Daniel A. Low, Parag J. Parikh, Michelle M. Nystrom, Issam M. El Naqa, Sasha H. Wahab, Maureen Handoko, David Fooshee et Jeffrey D. Bradley. *Comparison of spirometry and abdominal height as four-dimensional computed tomography metrics in lung*. Med Phys, vol. 32, no. 7, pages 2351–2357, Jul 2005. (Cité en pages 63 et 64.)
- [Lu *et al.* 2006] Wei Lu, Parag J. Parikh, James P. Hubenschmidt, Jeffrey D. Bradley et Daniel A. Low. *A comparison between amplitude sorting and phase-angle sorting using external respiratory measurement for 4D CT*. Med Phys, vol. 33, no. 8, pages 2964–2974, Aug 2006. (Cité en pages 67 et 68.)
- [Mancosu *et al.* 2010] Pietro Mancosu, Roberto Sghedoni, Valentino Bettinardi, Mark Anthony Aquilina, Piera Navarria, Giovanni Mauro Cattaneo, Nadia Di Muzio, Luca Cozzi et Marta Scorsetti. *Semiautomatic technique for defining the internal gross tumor volume of lung tumors close to liver/spleen cupola by 4D-CT*. Med Phys, vol. 37, no. 9, pages 4572–4576, Sep 2010. (Cité en pages 65, 66 et 125.)
- [Mathews *et al.* 2013] John D. Mathews, Anna V. Forsythe, Zoe Brady, Martin W. Butler, Stacy K. Goergen, Graham B. Byrnes, Graham G. Giles, Anthony B. Wallace, Philip R. Anderson, Tenniel A. Guiver, Paul McGale, Timothy M. Cain, James G. Dowty, Adrian C. Bickerstaffe et Sarah C. Darby. *Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence : data linkage study of 11 million Australians*. BMJ, vol. 346, page f2360, 2013. (Cité en page 57.)
- [McCollough *et al.* 2008] Cynthia McCollough, Dianna Cody, Sue Edyvean, Rich Geise, Bob Gould, Nicholas Keat, Walter Huda, Phil Judy, Willi Kalender, Mike McNitt-Gray, Rick Morin, Tom Payne, Stanley Stern, Larry Rothenberg, Paul Shrimpton, Jan Timmer et Charles Wilson. *The Measurement, Reporting, and Management of Radiation Dose in CT*. Rapport technique 96, American Association of Physicists in Medicine (AAPM), 2008. (Cité en pages 57 et 59.)
- [Mori *et al.* 2004] Shinichiro Mori, Masahiro Endo, Takanori Tsunoo, Susumu Kandatsu, Shuji Tanada, Hiroshi Aradate, Yasuo Saito, Hiroaki Miyazaki, Kazumasa Satoh, Satoshi Matsushita et Masahiro Kusakabe. *Physical performance evaluation of a 256-slice CT-scanner for four-dimensional imaging*. Med Phys, vol. 31, no. 6, pages 1348–1356, Jun 2004. (Cité en page 68.)
- [Mori *et al.* 2006] Shinichiro Mori, Masahiro Endo et Hiroshi Asakura. *Improvement in banding artefacts in four-dimensional computed tomography for radiotherapy planning*. Phys Med Biol, vol. 51, no. 20, pages 5231–5244, Oct 2006. (Cité en pages 80 et 85.)
- [Noel & Parikh 2011] Camille E. Noel et Parag J. Parikh. *Effect of mid-scan breathing changes on quality of 4DCT using a commercial phase-based sorting algorithm*. Med Phys, vol. 38, no. 5, pages 2430–2438, May 2011. (Cité en page 67.)
- [Olsen *et al.* 2008] Jeffrey R. Olsen, Wei Lu, James P. Hubenschmidt, Michelle M. Nystrom, Paul Klahr, Jeffrey D. Bradley, Daniel A. Low et Parag J. Parikh. *Effect of novel amplitude/phase binning algorithm on commercial four-dimensional computed tomography quality*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 70, no. 1, pages 243–252, Jan 2008. (Cité en page 68.)
- [Pan *et al.* 2004] Tinsu Pan, Ting-Yim Lee, Eike Rietzel et George T Y Chen. *4D-CT imaging of a volume influenced by respiratory motion on multi-slice CT*. Med Phys, vol. 31, no. 2, pages 333–340, Feb 2004. (Cité en pages 63 et 64.)

- [Pan *et al.* 2007] Tinsu Pan, Xiaojun Sun et Dershan Luo. *Improvement of the cine-CT based 4D-CT imaging*. Med Phys, vol. 34, no. 11, pages 4499–4503, Nov 2007. (Cité en pages 66 et 125.)
- [Pan 2005] Tinsu Pan. *Comparison of helical and cine acquisitions for 4D-CT imaging with multislice CT*. Med Phys, vol. 32, no. 2, pages 627–634, Feb 2005. (Cité en page 62.)
- [Park *et al.* 2009] Kwangyoul Park, Long Huang, Havaleh Gagne et Lech Papiez. *Do maximum intensity projection images truly capture tumor motion ?* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 73, no. 2, pages 618–625, Feb 2009. (Cité en pages 65 et 85.)
- [Persson *et al.* 2010] Gitte Fredberg Persson, Ditte Eklund Nygaard, Carsten Brink, Jonas Westberg Jahn, Per Munck af Rosensch ld, Lena Specht et Stine Sofia Korreman. *Deviations in delineated GTV caused by artefacts in 4DCT*. Radiother Oncol, vol. 96, no. 1, pages 61–66, Jul 2010. (Cité en page 85.)
- [Persson *et al.* 2011] Gitte Fredberg Persson, Ditte Eklund Nygaard, Per Munck Af Rosensch ld, Ivan Richter Vogelius, Mirjana Josipovic, Lena Specht et Stine Sofia Korreman. *Artifacts in conventional computed tomography (CT) and free breathing four-dimensional CT induce uncertainty in gross tumor volume determination*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 80, no. 5, pages 1573–1580, Aug 2011. (Cité en page 85.)
- [Philips 2013] Philips. *Respiratory motion management for CT*. White paper, 2013. (Cité en page 63.)
- [Pinho *et al.* 2011] R. Pinho, V. Delmon, J. Vandemeulebroucke, S. Rit et D. Sarrut. *Keuhkot : a method for lung segmentation*. In Medical Imaging and Computer-Assisted Intervention MICCAI, Fourth International Workshop on Pulmonary Image Analysis, pages 225–232, 2011. (Cité en page 89.)
- [Rietzel & Bert 2010] Eike Rietzel et Christoph Bert. *Respiratory motion management in particle therapy*. Med Phys, vol. 37, no. 2, pages 449–460, Feb 2010. (Cité en pages 27, 95, 206 et 207.)
- [Rietzel *et al.* 2005] Eike Rietzel, Tinsu Pan et George T Y Chen. *Four-dimensional computed tomography : image formation and clinical protocol*. Med Phys, vol. 32, no. 4, pages 874–889, Apr 2005. (Cité en page 66.)
- [Rietzel *et al.* 2008] Eike Rietzel, Arthur K Liu, George T Y Chen et Noah C Choi. *Maximum-intensity volumes for fast contouring of lung tumors including respiratory motion in 4DCT planning*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 71, no. 4, pages 1245–1252, Jul 2008. (Cité en pages 65, 66 et 125.)
- [Rit *et al.* 2011] S. Rit, R. Pinho, V. Delmon, M. Pech, G. Bouilhol, J. Schaerer, B. Navalpakkam, J. Vandemeulebroucke, P. Seroul et D. Sarrut. *VV, a 4D slicer*. In Medical Imaging and Computer-Assisted Intervention MICCAI, Fourth International Workshop on Pulmonary Image Analysis, pages 171–175, 2011. (Cité en pages 81 et 175.)
- [Ross *et al.* 1990] C. S. Ross, D. H. Hussey, E. C. Pennington, W. Stanford et J. F. Doornbos. *Analysis of movement of intrathoracic neoplasms using ultrafast computerized tomography*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 18, no. 3, pages 671–677, Mar 1990. (Cité en page 55.)
- [Rybicki *et al.* 2008] Frank J. Rybicki, Hansel J. Otero, Michael L. Steigner, Gabriel Vorobiof, Leelakrishna Nallamshetty, Dimitrios Mitsouras, Hale Ersoy, Richard T. Mather, Philip F. Judy, Tianxi Cai, Karl Coyner, Kurt Schultz, Amanda G. Whitmore et Marcelo F. Di Carli. *Initial evaluation of coronary images from 320-detector row*

- computed tomography*. Int J Cardiovasc Imaging, vol. 24, no. 5, pages 535–546, Jun 2008. (Cité en page 55.)
- [Seroul & Sarrut 2008] Pierre Seroul et David Sarrut. *VV : a viewer for the evaluation of 4D image registration*. In Medical Imaging and Computer-Assisted Intervention MICCAI, Workshop System and Architectures for Computer-Assisted Intervention, 2008. (Cité en pages 81 et 175.)
- [Smith *et al.* 2012] David W. Smith, Christopher Dean et John Lilley. *A practical method of identifying data loss in 4DCT*. Radiother Oncol, vol. 102, no. 3, pages 393–398, Mar 2012. (Cité en page 87.)
- [Taguchi & Anno 2000] K. Taguchi et H. Anno. *High temporal resolution for multislice helical computed tomography*. Med Phys, vol. 27, no. 5, pages 861–872, May 2000. (Cité en page 56.)
- [Tiv *et al.* 2011] P. Tiv, G. Bouilhol, M. Ayadi, C. Ginestet et D. Sarrut. *Lung 4D Computed Tomography : movement artefacts and consequences*. In Phys Med, éditeur, 50èmes Journées Scientifiques de la Société Française de Physique Médicale, volume 27, Supplement 1, page S13, 2011. (Cité en page 79.)
- [Underberg *et al.* 2005] René W M Underberg, Frank J Lagerwaard, Ben J Slotman, Johan P Cuijpers et Suresh Senan. *Use of maximum intensity projections (MIP) for target volume generation in 4DCT scans for lung cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 63, no. 1, pages 253–260, Sep 2005. (Cité en pages 65, 66 et 125.)
- [Vandemeulebroucke *et al.* 2011] Jef Vandemeulebroucke, Simon Rit, Jan Kybic, Patrick Clarysse et David Sarrut. *Spatiotemporal motion estimation for respiratory-correlated imaging of the lungs*. Med Phys, vol. 38, no. 1, pages 166–178, Jan 2011. (Cité en page 68.)
- [Vandemeulebroucke *et al.* 2012] Jef Vandemeulebroucke, Olivier Bernard, Simon Rit, Jan Kybic, Patrick Clarysse et David Sarrut. *Automated segmentation of a motion mask to preserve sliding motion in deformable registration of thoracic CT*. Med Phys, vol. 39, no. 2, pages 1006–1015, Feb 2012. (Cité en pages 89 et 173.)
- [Vedam *et al.* 2003] S. S. Vedam, P. J. Keall, V. R. Kini, H. Mostafavi, H. P. Shukla et R. Mohan. *Acquiring a four-dimensional computed tomography dataset using an external respiratory signal*. Phys Med Biol, vol. 48, no. 1, pages 45–62, Jan 2003. (Cité en pages 63 et 64.)
- [Venkat *et al.* 2008] Raghu B. Venkat, Amit Sawant, Yelin Suh, Rohini George et Paul J. Keall. *Development and preliminary evaluation of a prototype audiovisual bio-feedback device incorporating a patient-specific guiding waveform*. Phys Med Biol, vol. 53, no. 11, pages N197–N208, Jun 2008. (Cité en pages 68 et 208.)
- [Watkins *et al.* 2010] W. Tyler Watkins, Ruijiang Li, John Lewis, Justin C Park, Ajay Sandhu, Steve B Jiang et William Y Song. *Patient-specific motion artifacts in 4DCT*. Med Phys, vol. 37, no. 6, pages 2855–2861, Jun 2010. (Cité en page 67.)
- [Wink *et al.* 2006] Nicole Wink, Christoph Panknin et Timothy D. Solberg. *Phase versus amplitude sorting of 4D-CT data*. J Appl Clin Med Phys, vol. 7, no. 1, pages 77–85, 2006. (Cité en pages 64 et 67.)
- [Wolthaus *et al.* 2005] J W H. Wolthaus, M. van Herk, S. H. Muller, J S A. Belderbos, J. V. Lebesque, J. A. de Bois, M M G. Rossi et E M F. Damen. *Fusion of respiration-correlated PET and CT scans : correlated lung tumour motion in anatomical and functional scans*. Phys Med Biol, vol. 50, no. 7, pages 1569–1583, Apr 2005. (Cité en pages 64 et 131.)
- [Wolthaus *et al.* 2006] Jochem W H Wolthaus, Christoph Schneider, Jan-Jakob Sonke, Marcel van Herk, José S A Belderbos, Maddalena M G Rossi, Joos V Lebesque et

- Eugène M F Damen. *Mid-ventilation CT scan construction from four-dimensional respiration-correlated CT scans for radiotherapy planning of lung cancer patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 65, no. 5, pages 1560–1571, Aug 2006. (Cité en pages 64, 167 et 172.)
- [Yamamoto *et al.* 2008] Tokihiro Yamamoto, Ulrich Langner, Billy W Loo, John Shen et Paul J Keall. *Retrospective analysis of artifacts in four-dimensional CT images of 50 abdominal and thoracic radiotherapy patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 72, no. 4, pages 1250–1258, Nov 2008. (Cité en pages 67, 68, 69, 87 et 94.)
- [Zamora *et al.* 2010] David A Zamora, Adam C Riegel, Xiaojun Sun, Peter Balter, George Starkschall, Osama Mawlawi et Tinsu Pan. *Thoracic target volume delineation using various maximum-intensity projection computed tomography image sets for radiotherapy treatment planning*. Med Phys, vol. 37, no. 11, pages 5811–5820, Nov 2010. (Cité en pages 65 et 131.)
- [Zeng *et al.* 2008] Rongping Zeng, Jeffrey A. Fessler, James M. Balter et Peter A. Balter. *Iterative sorting for four-dimensional CT images based on internal anatomy motion*. Med Phys, vol. 35, no. 3, pages 917–926, Mar 2008. (Cité en page 68.)
- [Zhang *et al.* 2003] Tiezhi Zhang, Harry Keller, Matthew J. O'Brien, Thomas R. Mackie et Bhudatt Paliwal. *Application of the spirometer in respiratory gated radiotherapy*. Med Phys, vol. 30, no. 12, pages 3165–3171, Dec 2003. (Cité en pages 28 et 64.)

Estimation de la variabilité inter-observateur de délinéation

Sommaire

3.1	Introduction	106
3.1.1	Quantification des variations de délinéation	107
3.1.1.1	Les indices volumiques	107
3.1.1.2	Analyse des bords	110
3.2	Contribution	112
3.2.1	Introduction	112
3.2.2	Matériel et méthodes	113
3.2.2.1	Patients et acquisitions TDM	113
3.2.2.2	Délinéation	114
3.2.2.3	Indices volumiques	114
3.2.2.4	Analyse des bords	114
3.2.3	Résultats	121
3.2.3.1	Indices volumiques	121
3.2.3.2	Analyse des bords	123
3.2.4	Discussion	124
3.2.4.1	Indices volumiques	124
3.2.4.2	Analyse des bords	127
3.3	Conclusion du chapitre	130
	Bibliographie	132

3.1 Introduction

L'une des principales sources d'incertitudes lors de la planification de traitements en radiothérapie concerne la définition des volumes cibles. En fonction de la localisation, de la qualité d'image (bruit, contraste, épaisseur de coupe...), de l'expérience et de l'appréciation du radiothérapeute, une incertitude existe quant aux limites du volume cible macroscopique (GTV). Ainsi, la répétition de la délinéation d'un même volume plusieurs fois par un même radiothérapeute aboutit à des contours différents, de même que la délinéation d'un même volume par plusieurs radiothérapeutes. On parle alors d'erreurs intra-observateurs et inter-observateurs (voir Figure 3.1). De nombreuses études ont relevé d'importantes variations inter-observateurs dans le cas de cancers pulmonaires [Hamilton *et al.* 1992, Senan *et al.* 1999, Caldwell *et al.* 2001, Giraud *et al.* 2002, de Steene *et al.* 2002, Fox *et al.* 2005, Steenbakkers *et al.* 2006, van Baardwijk *et al.* 2007, Kepka *et al.* 2007, Seki *et al.* 2007, Fitton *et al.* 2008, Tyng *et al.* 2009, Vorwerk *et al.* 2009, Louie *et al.* 2010, van Dam *et al.* 2010, Altorjai *et al.* 2012, Ge *et al.* 2012, Persson *et al.* 2012] ainsi que leur prédominance par rapport aux variations intra-observateurs [Hamilton *et al.* 1992, Senan *et al.* 1999, Louie *et al.* 2010, van Dam *et al.* 2010, Altorjai *et al.* 2012].

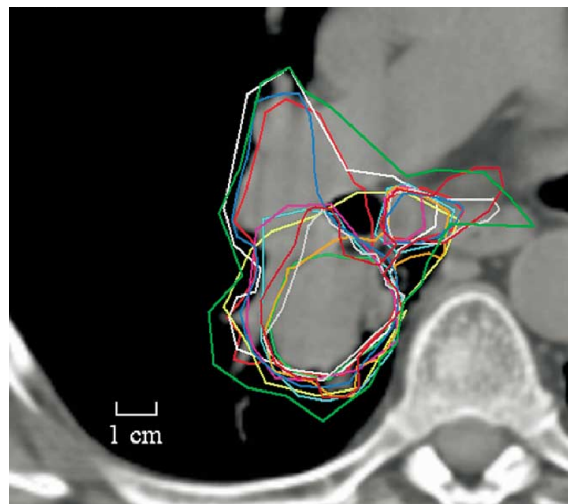


FIGURE 3.1 – Illustration de la variabilité inter-observateur de délinéation : lésion pulmonaire (GTV) délinéée par 11 observateurs différents [Steenbakkers *et al.* 2006].

Différents aspects sont à prendre en considération lors de la délinéation afin de limiter les erreurs [Steenbakkers *et al.* 2005]. Tout d'abord, l'utilisation d'une fenêtre de visualisation des unités Hounsfield adaptée est indispensable. Pour la visualisation des structures dans les poumons, il est recommandé d'utiliser un fenêtrage L/W¹ de -600/1600 HU (Figure 3.2(a)) et +20/400 HU pour les parties médiastinales (Figure 3.2(b)) [Giraud *et al.* 2002]. Le niveau de zoom sur les structures à délinéer doit aussi être adapté et l'utilisation de toutes les vues disponibles (transversale, coronale et sagittale) est recommandée. De plus, le recours à un agent de contraste (iode) [Yang *et al.* 2008] peut aider à distinguer la tumeur des vaisseaux sanguins et l'utilisation de modalités d'imagerie métaboliques telles que la TEP peut aider à distinguer les lésions des tissus sains et réduire les variations inter-observateurs de délinéation [Caldwell *et al.* 2001, Ashamalla *et al.* 2005,

1. En anglais : level/window, correspond au centre et à la largeur en unités Hounsfield de la fenêtre de visualisation

Fox *et al.* 2005, Senan & De Ruyscher 2005, Steenbakkers *et al.* 2006, Grills *et al.* 2007, Greco *et al.* 2007, van Baardwijk *et al.* 2007, Fitton *et al.* 2008, Devic *et al.* 2010, Hanna *et al.* 2010b, Spratt *et al.* 2010, Morarji *et al.* 2012].

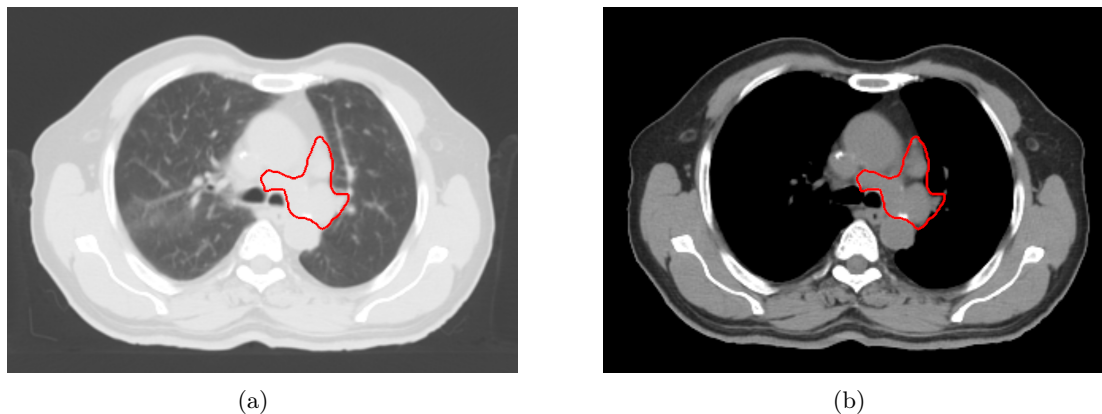


FIGURE 3.2 – Illustration de l'importance du choix de la fenêtre de visualisation. (a) Visualisation des structures pulmonaires avec un fenêtrage L/W de -600/1600 HU et (b) visualisation du médiastin avec un fenêtrage de +20/400 HU. Le GTV apparaît en rouge.

Malgré ces précautions, l'amélioration de la précision de la délivrance de la dose et du positionnement quotidien du patient confère à ces erreurs une importance relative de plus en plus grande. Les erreurs de délinéation doivent être quantifiées afin d'être prises en compte par des marges de sécurité (voir paragraphe 5.1). Dans ce chapitre, nous allons tout d'abord décrire différentes méthodes de quantification des variations de délinéation. Une étude visant à quantifier selon une méthode originale les erreurs de délinéation et les marges associées pour des tumeurs pulmonaires de stade précoce sera ensuite présentée en évaluant l'apport de la TDM 4D.

3.1.1 Quantification des variations de délinéation

De nombreuses méthodes ont été développées afin de comparer des contours de manière spatiale et quantitative. Une simple mesure des volumes délinéés, éventuellement associée à la position du centre de masse, ne suffit pas à quantifier complètement les variations de délinéation. Comme illustré dans la Figure 3.3, ce type de mesures ne permet pas de prendre en compte des variations de forme du volume délinéé. Des méthodes visant à mesurer l'accord spatial entre différents contours de manière plus robuste ont donc été développées [Chalana & Kim 1997, Gerig *et al.* 2001, Zou *et al.* 2004b, Bouix *et al.* 2007, Harris *et al.* 2009, Hanna *et al.* 2010a] et les principales sont décrites ci-dessous.

3.1.1.1 Les indices volumiques

La comparaison de différents contours par la mesure du volume commun délinéé et/ou du volume englobant permet de prendre en compte des changements de volume, de position et de forme. Comme indiqué sur la Figure 3.4, le volume commun est défini par le volume de l'intersection des différents contours et le volume englobant correspond au volume de l'union des contours.

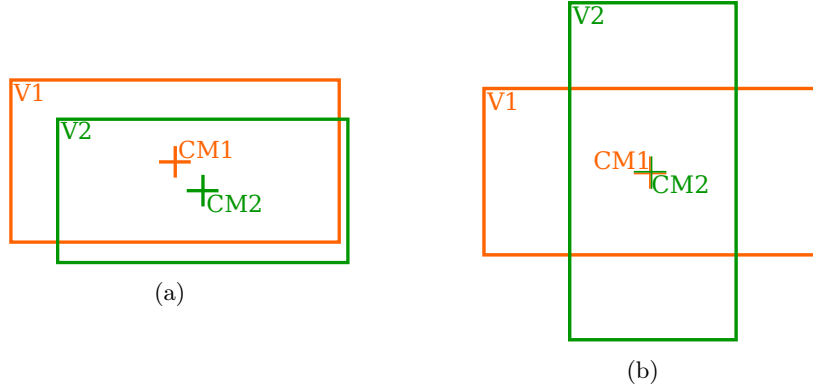


FIGURE 3.3 – Illustration des limites de la mesure volumique simple : changement de forme non pris en compte. (a) Volumes ($V1$ et $V2$) et centres de masse ($CM1$ et $CM2$) différents, (b) Volumes et centres de masse identiques.

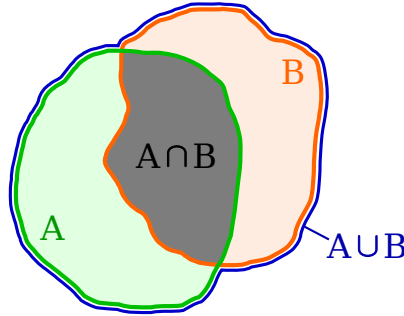


FIGURE 3.4 – Illustration du volume commun délinéé (gris) défini comme le volume de l'intersection des contours et du volume englobant (bleu) défini comme le volume de l'union des contours.

Deux indices largement utilisés peuvent être calculés pour quantifier l'accord entre deux contours A et B. Ils évoluent entre 0 et 1, une valeur de 1 indiquant un accord parfait. Nous noterons ici $|\dots|$ la mesure d'un volume.

- **Le coefficient Dice (CD)** : Il est égal à deux fois le volume de l'intersection des contours divisé par la somme des volumes [Dice 1945]. D'autres appellations sont parfois trouvées dans la littérature, comme par exemple *volume overlap index* [Louie et al. 2010].

$$CD = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|} \quad (3.1)$$

- **Le coefficient Jaccard (CJ)** : Il correspond au volume de l'intersection des contours divisé par le volume de l'union [Jaccard 1901] :

$$CJ = \frac{|A \cap B|}{|A \cup B|} \quad (3.2)$$

Une formulation équivalente a été donnée par [Tralins et al. 2002] :

$$CJ = \frac{|A| + |B|}{|A \cup B|} - 1 \quad (3.3)$$

La mesure du CD donne des valeurs plus élevées que le CJ (voir Tableau 3.1).

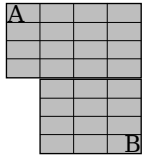
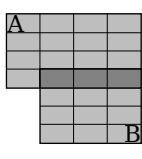
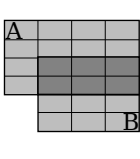
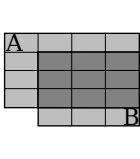
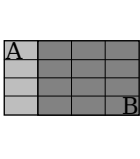
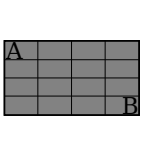
						
$ A $	16	16	16	16	16	16
$ B $	12	12	12	12	12	16
$ A \cap B $	0	3	6	9	12	16
$ A \cup B $	28	25	22	19	16	16
CJ	0	0,12	0,27	0,47	0,75	1
CD	0	0,21	0,43	0,64	0,86	1

TABLEAU 3.1 – Exemples de mesures du CJ et du CD entre deux contours A et B.

Le CD et le CJ sont définis seulement pour la comparaison de deux volumes. Cependant, le CJ est souvent généralisé pour un nombre quelconque de contours et la terminologie employée pour le définir est très variable. Ainsi l'on trouve : *concordance index* [Giraud *et al.* 2002, Fox *et al.* 2005, van Baardwijk *et al.* 2007, Persson *et al.* 2012], *conformity index* [Struikmans *et al.* 2005, Petersen *et al.* 2007, Hurkmans *et al.* 2009, Altorjai *et al.* 2012], *matching index* [Ezhil *et al.* 2009], *concordance volume* [Voroney *et al.* 2006], *ratio of common to encompassing volume* [Rasch *et al.* 1999, Hurkmans *et al.* 2001, Steenbakkers *et al.* 2006, Vorwerk *et al.* 2009], ou encore *percent volume overlap* [Landis *et al.* 2007, Li *et al.* 2009]. *Concordance index* est l'appellation qui revient le plus souvent dans la littérature en ce qui concerne l'étude des variations de délinéation des cancers pulmonaires. Nous utiliserons donc l'indice de concordance (IC) pour désigner cet indice volumique.

Différentes manières de généraliser la mesure de l'IC ont été proposées [Kouwenhoven *et al.* 2009]. La première consiste à calculer un IC commun pour tous les contours (IC_{commun}) en considérant l'intersection et l'union de l'ensemble des N contours C_i en même temps [Rasch *et al.* 1999, Hurkmans *et al.* 2001, Giraud *et al.* 2002, Steenbakkers *et al.* 2006, Petersen *et al.* 2007, Hurkmans *et al.* 2009, Vorwerk *et al.* 2009] :

$$IC_{commun} = \frac{|C_1 \cap C_2 \cap \dots \cap C_N|}{|C_1 \cup C_2 \cup \dots \cup C_N|} \quad (3.4)$$

Une limitation de l' IC_{commun} est sa sensibilité au nombre de contours comparés. En effet, au fur et à mesure qu'un contour est ajouté à la mesure, le volume de l'intersection diminue et celui de l'union augmente. L' IC_{commun} diminue ainsi en conséquence, mais n'augmentera jamais, même si le contour ajouté est en parfait accord avec un contour existant (dans ce cas il reste stable). Ceci pose donc des problèmes lors de la comparaison des résultats de différentes études [Kouwenhoven *et al.* 2009].

Pour pallier cette limitation, il est possible de calculer le CJ (ou le CD) pour toutes les combinaisons de paires de contours et d'en faire la moyenne (IC_{paires}) [Struikmans *et al.* 2005, Fox *et al.* 2005, Landis *et al.* 2007, van Baardwijk *et al.* 2007, Li *et al.* 2009, Persson *et al.* 2012] ([Louie *et al.* 2010] pour le CD_{paires}) :

$$IC_{\text{paires}} = \frac{1}{N_c} \sum_{i=1}^{N_c} C J_i \quad (3.5)$$

avec N_c le nombre de combinaisons de paires de contours possibles : $N_c = \sum_{i=1}^{N-1} i$.

Enfin, le rapport entre la somme des intersections pour chaque combinaison de paires et la somme des unions pour chaque combinaison de paires peut aussi être utilisé pour généraliser le calcul de l'IC (IC_{gen}) et s'affranchir de la sensibilité de l' IC_{commun} aux nombre de contours comparés [Kouwenhoven *et al.* 2009, Altorjai *et al.* 2012] :

$$IC_{\text{gen}} = \frac{\sum_{\text{paires } (i,j)} |C_i \cap C_j|}{\sum_{\text{paires } (i,j)} |C_i \cup C_j|} \quad (3.6)$$

En pratique, l' IC_{paires} et l' IC_{gen} donnent des valeurs proches mais dans des situations où l'un des contours se trouve en grande partie à l'extérieur des autres, l' IC_{gen} permet de mieux rendre compte des variations inter-observateurs.

D'autres mesures ont été décrites dans la littérature. Parmi celles-ci, se trouvent entre autres, le coefficient kappa [Cohen 1960, Zijdenbos *et al.* 1994, Viera & Garrett 2005, Gwet 2008], l'indice de Williams [Williams 1976, Chalana & Kim 1997, Bouix *et al.* 2007], la méthode STAPLE [Warfield *et al.* 2004], ou des méthodes inspirées de la théorie de l'information [Zou *et al.* 2004b]. Ces mesures ont été principalement développées pour l'évaluation de méthodes de segmentation².

3.1.1.2 Analyse des bords

Bien qu'ils reflètent l'influence des variations de délinéation sur la couverture dosimétrique, les indices volumiques ne permettent pas de quantifier les erreurs de délinéation en unité de distance afin de pouvoir déterminer une marge de sécurité les prenant en compte. De plus, pour une erreur de délinéation donnée, la valeur des indices volumiques dépend de la taille des volumes délinéés [Zou *et al.* 2004a]. Pour pallier cela, il est nécessaire d'analyser les bords des contours et de mesurer les variations locales de délinéation. Différentes méthodes de mesure ont été répertoriées :

- Sur la base des travaux de [Remeijer *et al.* 1999], la méthode proposée par [Deurloo *et al.* 2005] consiste à construire un contour médian à partir des contours analysés, délimitant la zone comprise dans au moins 50 % des contours. La distance entre chaque point de la surface du contour médian et la surface des autres contours est ensuite quantifiée perpendiculairement à la surface du contour médian. Les variations locales de délinéation suivent une distribution de probabilité quasi-gaussienne. Une erreur locale de délinéation e_p peut alors être calculée en chaque point p du contour médian comme l'écart-type des distances aux différents contours :

2. Processus visant à extraire des structures d'une image de manière automatique ou manuelle (cas de la délinéation).

$$e_p = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{C=1}^N (d_{p,C} - \bar{d}_p)^2} \quad (3.7)$$

avec N le nombre de contours analysés, $d_{p,C}$ la distance au point p entre le contour médian et le contour C et \bar{d}_p la distance moyenne au point p entre le contour médian et les différents contours.

Enfin, l'erreur globale de délinéation est obtenue en calculant la moyenne quadratique des erreurs locales :

$$E_{del} = \sqrt{\frac{1}{Q} \sum_{p=1}^Q e_p^2} \quad (3.8)$$

avec E_{del} l'erreur globale de délinéation et Q le nombre de points du contour médian. L'erreur globale peut ensuite être intégrée au calcul des marges de sécurité (voir paragraphes 5.1.1 et 5.1.2).

À l'origine développée pour l'analyse des contours de la prostate, cette méthode a été adaptée pour des tumeurs pulmonaires, de forme plus complexe [Steenbakkers *et al.* 2006]. Dans ce cas, lorsque aucun point de la surface du contour analysé ne se trouve dans la direction perpendiculaire au contour médian ou à moins de 2 cm, la distance au point le plus proche est considérée.

- Une seconde méthode proposée par [Li *et al.* 2009] consiste à calculer la distance moyenne (ASD³) entre deux contours (A et B) et le contour moyen. Pour cela, la distance minimale de chaque points du contour A vers le contours B, $\min(d_{a,B})$, ainsi que la distance minimale de chaque point du contour B vers le contours A, $\min(d_{b,A})$, sont mesurées :

$$ASD_{A,B} = \frac{\sum_{a \in A} \min(d_{a,B}) + \sum_{b \in B} \min(d_{b,A})}{N_A + N_B} \quad (3.9)$$

avec N_A et N_B le nombre de points des contours A et B. Cette mesure est similaire à celle décrite par [Chalana & Kim 1997].

Une variante a été proposée par [Speight *et al.* 2011]. De même que la méthode proposée par [Li *et al.* 2009], elle consiste à calculer la distance minimale moyenne entre les contours. Cependant, telle qu'elle est décrite, elle ne considère qu'un seul sens pour la mesure en évaluant uniquement $\min_{a \in A} d_{a \rightarrow B}$.

- Une troisième méthode consiste à effectuer des recalages déformables entre la surface du contour englobant et celles des contours analysés [White *et al.* 2009]. Les déplacements obtenus pour chaque point du contour englobant sont alors des mesures locales de la distance entre le contour englobant et les contours analysés. Le calcul des erreurs de délinéation peut ensuite être réalisé à l'aide des équations 3.7 et 3.8.

3. En anglais : average surface distance.

- Une quatrième méthode a été décrite par [Persson 2011, Persson *et al.* 2012]. Elle consiste à séparer la mesure des variations de délinéation dans la direction tête-pieds (orthogonalement au plan de coupe) et dans les directions transverses (plan de coupe).

Pour la direction tête-pieds, un point de référence est défini comme la position moyenne des centres de masse des contours analysés. De chaque côté (tête et pieds), la distance moyenne entre le point de référence et les coupes extrêmes des contours est mesurée, définissant un plan de référence (plan moyen). Une erreur locale est alors mesurée de chaque côté comme l'écart-type des distances entre les coupes extrêmes des contours et le plan de référence (Équation 3.7).

Pour les directions transverses, la mesure est effectuée coupe par coupe. Un point de référence est défini pour chaque coupe comme la position moyenne des centres de masse des contours. Un contour moyen est construit pour chaque coupe en mesurant selon différents angles la distance radiale moyenne entre le point de référence et les contours analysés. Les erreurs locales sont ensuite quantifiées comme l'écart-type des distances radiales entre les contours analysés et le contour moyen (Équation 3.7) [Remeijer *et al.* 1999].

Deux erreurs globales sont alors calculées (voir Équation 3.8) séparément dans la direction tête-pieds et dans les directions transverses. Elles peuvent être utilisées pour le calcul de marges de sécurités anisotropes, prenant en compte, selon les auteurs, l'influence d'une résolution différente dans les directions transverses et dans la direction tête-pieds, due à l'épaisseur de coupe.

Enfin, la mesure de la distance de Hausdorff [Huttenlocher *et al.* 1993] est aussi une méthode d'analyse des bords qui permet de comparer des contours. Elle renseigne sur la distance maximale entre les contours analysés et a notamment été utilisée pour l'évaluation d'algorithmes de segmentation [Chalana & Kim 1997, Gerig *et al.* 2001]. Entre deux contours A et B elle est définie comme suit :

$$h_{A,B} = \max \left[\max_{a \in A} [\min(d_{a,B})], \max_{b \in B} [\min(d_{b,A})] \right] \quad (3.10)$$

Cette mesure ne reflète cependant pas les variations sur toute la surface des contours. La mesure de la distance entre des contours de manière radiale [Friedland & Adam 1989, Detmer *et al.* 1990, Remeijer *et al.* 1999] n'est quant à elle pertinente que pour la comparaison de contours de forme sphérique ou quasi-sphérique [Remeijer *et al.* 1999, Deurloo *et al.* 2005, Persson *et al.* 2012].

3.2 Contribution

3.2.1 Introduction

Dans le cas du cancer du poumon, la délinéation de l'ITV peut être réalisée sur différentes images grâce à la TDM 4D. En effet, comme illustré dans la Figure 3.5, l'ITV peut être obtenu en faisant l'union des contours du GTV tracés sur les différentes phases. Il peut être aussi obtenu à partir d'une acquisition TDM 3D standard, restituant le flou cinétique de la tumeur en mouvement. Enfin, l'excursion de la tumeur peut être obtenue à partir de l'image MIP, restituant l'excursion de la tumeur sans flou (voir paragraphe 2.1.3.2).

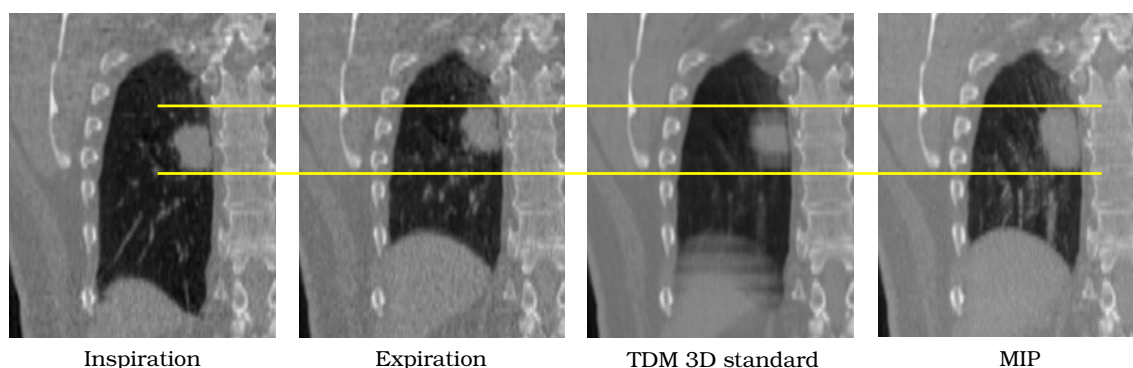


FIGURE 3.5 – Définition du volume cible interne à l'aide de différentes images : union des contours du GTV tracé sur les différentes phases, acquisition TDM 3D standard ou image MIP.

Différentes études ont évalué les variations inter-observateurs de délinéation du volume cible pour des tumeurs pulmonaires par la mesure d'indices volumiques [Giraud *et al.* 2002, Fox *et al.* 2005, Steenbakkers *et al.* 2006, van Baardwijk *et al.* 2007, Vorwerk *et al.* 2009, Louie *et al.* 2010, van Dam *et al.* 2010, Altorjai *et al.* 2012, Persson *et al.* 2012] ou par l'analyse des bords [Steenbakkers *et al.* 2006, Fitton *et al.* 2008, Persson *et al.* 2012]. Deux d'entre elles se sont intéressées à la quantification des variations de délinéation avec l'utilisation de la TDM 4D [Louie *et al.* 2010, van Dam *et al.* 2010]. Dans ces études, les auteurs ont analysé des indices volumiques associés à la délinéation de l'ITV obtenu par l'union des contours du GTV tracés sur les différentes phases ou par délinéation sur l'image MIP. Trois autres études se sont focalisées sur de petites lésions périphériques traitées en conditions stéréotaxiques extra-crâniennes⁴ [van Dam *et al.* 2010, Altorjai *et al.* 2012, Persson *et al.* 2012]. Mais aucune d'entre elles n'avait pour objectif de quantifier des erreurs de délinéation en unité de distance par une analyse des bords, pour ce type de tumeurs, avec l'utilisation de la TDM 4D.

Dans la présente étude, la quantification d'indices volumiques ainsi que des erreurs de délinéation par l'analyse des bords est proposée pour des tumeurs pulmonaires périphériques de stade T1-T2N0M0 traitées en conditions stéréotaxiques extra-crâniennes, dans le cas de la délinéation de l'ITV selon les trois méthodes précédemment énoncées (MIP, 3D flou et union des phases 0% et 50%) ainsi que pour des phases individuelles. Une partie de cette étude a été présentée lors d'une conférence internationale [Bouilhol *et al.* 2010].

3.2.2 Matériel et méthodes

3.2.2.1 Patients et acquisitions TDM

Huit patients traités pour des cancers bronchiques périphériques non à petites cellules de stade T1-T2N0M0 en conditions stéréotaxiques extra-crâniennes ont été inclus dans cette étude. Chaque patient a bénéficié d'une acquisition TDM 4D. Le scanner utilisé était un Brilliance Big Bore (Philips Medical Systems) utilisé en mode hélicoïdal avec une période de rotation de 0,5 secondes et un pitch de 0,1. Dix phases respiratoires ont été reconstruites, ainsi que l'image MIP et l'image 3D floue⁵ (équivalente à une acquisition 3D lente, voir paragraphe 2.1.2) avec une épaisseur de coupe de 3 mm et une taille de pixel de 1,17 mm dans le plan de coupe.

4. voir chapitre 4

5. Reconstruction sans tri des données

3.2.2.2 Délinéation

Pour chaque acquisition, trois radiothérapeutes ont procédé à la délinéation de l'ITV sur l'image MIP et sur l'image floue. Le GTV a aussi été délinéé sur les phases 0% et 50% et un ITV a pu être construit par l'union de ces deux contours. Pour des raisons de temps de délinéation, seules les deux phases 0% (fin d'inspiration) et 50% (proche de la fin d'expiration), ont été utilisées pour la construction de l'ITV. L'union de ces deux contours seulement a été jugée acceptable et validée visuellement pour la formation de l'ITV. La délinéation a été réalisée en utilisant l'information apportée par l'imagerie TEP (sans fusion). Elle a abouti à la production de 32 contours par radiothérapeute soit 96 contours au total et 72 ITV à analyser. La délinéation a été réalisée à l'aide du logiciel FOCAL (CMS-Elekta) en utilisant systématiquement un fenêtrage pulmonaire pour la visualisation.

Un contour peut être représenté par son image binaire, contenant des voxels d'intensité 1 à l'intérieur de la zone délimitée et 0 à l'extérieur. Afin de procéder à l'analyse, chaque contour a été converti en une image binaire correspondante en utilisant une taille de pixel de 0,3 mm dans les directions transverses (voir Figure 3.6).

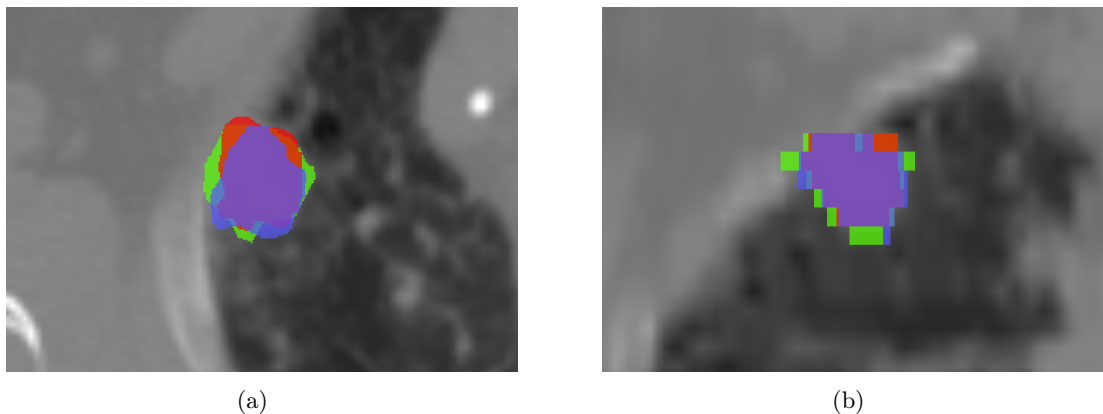


FIGURE 3.6 – Illustration de contours binaires tracés par trois radiothérapeutes différents : (a) coupe axiale et (b) coupe coronale.

3.2.2.3 Indices volumiques

L'accord entre les trois radiothérapeutes a été évalué dans un premier temps en calculant le CD_{paires} , l' IC_{commun} , l' IC_{paires} et l' IC_{gen} pour l'ITV obtenus par les trois modalités décrites précédemment (MIP, 3D floue et union des phases 0% et 50%) ainsi que pour les phases 0% et 50%. Ces indices volumiques ainsi que le volume des contours ont été calculés à partir des images binaires.

3.2.2.4 Analyse des bords

Afin de quantifier les erreurs de délinéation inter-observateurs en unité de distance, l'analyse des bords des contours a aussi été réalisée. Cette analyse doit permettre d'évaluer les variations locales de délinéation en termes d'écart-type et ainsi pouvoir les intégrer dans un calcul de marges.

Les tumeurs traitées en conditions stéréotaxiques extra-crâniennes ayant des bords relativement bien définis, les distances locales attendues sont petites, de l'ordre du millimètre. La méthode décrite par [White *et al.* 2009] utilisant des recalages déformables présente des imprécisions également de l'ordre du millimètre [Brock *et al.* 2005, Brock *et al.* 2008]. Cette méthode n'a donc pas été retenue.

Pour chaque comparaison, le nombre de contours analysés est de trois, un pour chaque radiothérapeute, ce qui est faible. Bien que robuste aux aberrations, l'utilisation du contour médian [Deurloo *et al.* 2005] est alors mal appropriée (voir Figure 3.7) et c'est pour cela que le contour moyen a été choisi [Rohlfing & Maurer 2005]. D'autres méthodes de combinaison de contours visant à estimer les limites réelles de la structure délinée existent [Warfield *et al.* 2004]. Elles sont cependant relativement complexes à mettre en œuvre au regard des besoins de l'étude. En effet, l'objectif n'est pas ici de trouver les limites réelles de la structure, mais seulement de mesurer les variations entre les contours en termes d'écart-type.

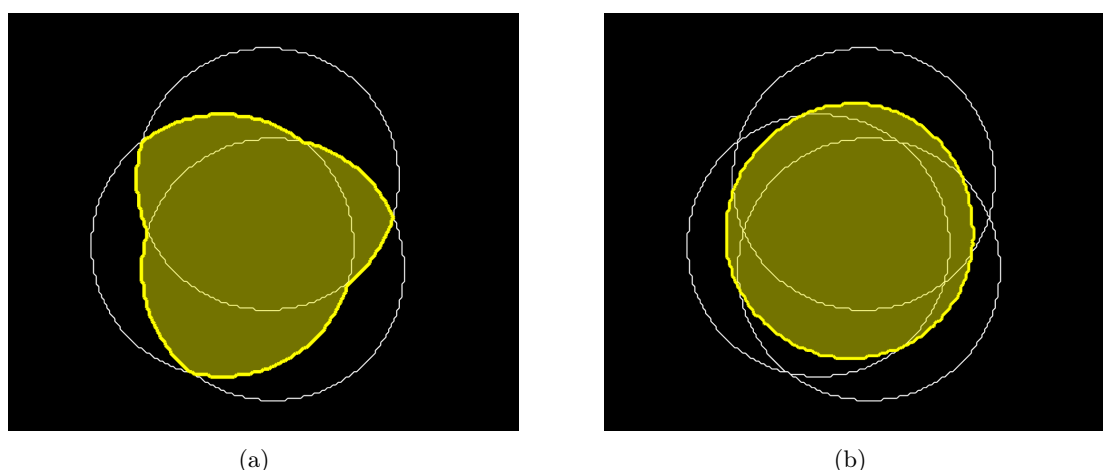


FIGURE 3.7 – Illustration de la différence entre (a) un contour médian et (b) un contour moyen. Avec seulement trois contours, le contour médian présente d'importantes différences de forme par rapport au contour moyen. La mesure des variations locales de délinéation peut alors être erronée.

Les méthodes proposées par [Li *et al.* 2009] et [Speight *et al.* 2011] n'utilisent pas la construction explicite du contour moyen. De plus, de même que celle de [Chalana & Kim 1997], elles ne décrivent pas comment des erreurs locales peuvent être mesurées en terme d'écart-type des variations de délinéation pour les intégrer dans un calcul de marges de la même façon que la méthode décrite par [Deurloo *et al.* 2005]. La méthode de [Speight *et al.* 2011] ne permet pas non plus de prendre en compte d'éventuelles différences de forme des contours analysés et, de même que celle de [Li *et al.* 2009], d'importants décalages des contours sont mal pris en compte (voir Figure 3.8).

La méthode proposée par [Persson *et al.* 2012] présente quant à elle l'avantage de séparer la mesure des erreurs de délinéation dans les directions transverses (mesures coupe par coupe, en deux dimensions) et dans la direction tête-pieds (mesures unidimensionnelles) pour la définition des marges de sécurité anisotropes. Cependant, les variations de délinéation dans les différentes directions ne sont pas indépendantes.

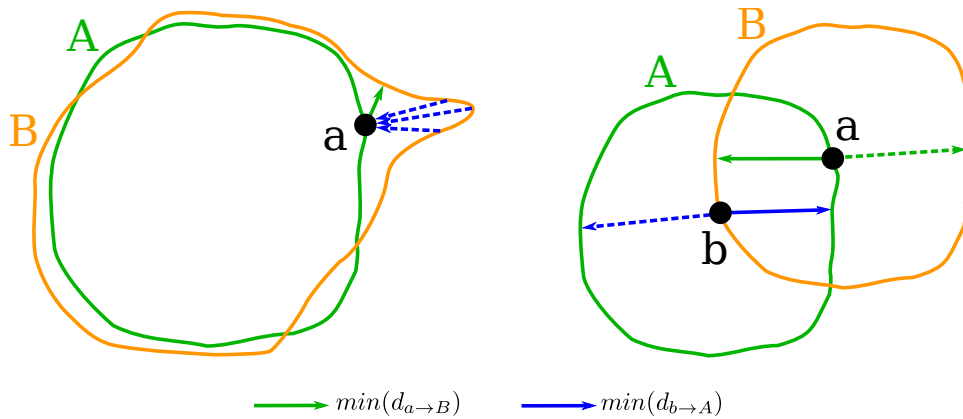


FIGURE 3.8 – Méthodes de calcul de la distance moyenne entre deux contours A et B proposées par [Li et al. 2009] et [Speight et al. 2011]. (À gauche) Illustration de la limitation de la méthode de [Speight et al. 2011] qui ne permet pas de prendre en compte des différences de forme entre les contours. (À droite) Illustration de la limitation des deux méthodes lors d'importants décalages des contours analysés. Les flèches en traits pointillés représentent les distances qui devraient être mesurées et les flèches en traits pleins les distances réellement mesurées.

Tout d'abord, bien que la délinéation soit réalisée coupe par coupe, l'utilisation de toutes les vues disponibles (transversale, coronale et sagittale), conformément aux recommandations citées au paragraphe 3.1, établit une dépendance spatiale de la position du contour entre les coupes.

Par ailleurs, la mesure des variations de délinéation dans la direction tête-pieds ne considère que les variations de position des coupes extrêmes. Or, en fonction de la forme du volume délinéé, l'ajout de marges de sécurité dans la direction tête-pieds n'est pas seulement réalisé sur les coupes extrêmes, mais aussi au niveau des coupes intermédiaires. Ainsi, les marges appliquées dans la direction tête-pieds conduisent intrinsèquement à l'application de marges dans les autres directions au niveau des coupes intermédiaires. De plus, la mesure unidimensionnelle des variations de délinéation dans la direction tête-pieds ne prend pas en compte les positions et les tailles relatives des coupes extrêmes des différents contours analysés. En effet, une différence d'une coupe entre deux contours n'a pas le même impact si la coupe est de grandes dimensions par rapport aux autres coupes ou si elle concerne seulement quelques voxels.

D'autre part, la mesure des variations dans les directions transverses de manière indépendante, coupe par coupe, peut conduire à des erreurs correspondant à des marges importantes, mais qui pourraient également être compensées par des marges plus faibles dans la direction tête-pieds. Enfin, comme souligné par les auteurs ainsi que par [Remeijer et al. 1999] et [Deurloo et al. 2005], la méthode de mesure des variations dans les directions transverses (de manière radiale) ne convient que pour des formes quasi-sphériques (ou quasi-cylindriques).

L'étude présentée ici utilise donc la construction explicite d'un contour moyen 3D, en chaque point duquel des erreurs locales de délinéation sont mesurées en trois dimensions. Une méthode originale est proposée pour la mesure des erreurs locales.

Construction du contour moyen

La méthode de construction du contour moyen utilisée ici a été décrite par [Rohlfing & Maurer 2005]. Elle repose sur le calcul d'une carte de distance signée pour chaque contour analysé à partir de son image binaire [Maurer *et al.* 2003]. La carte de distance signée représente la distance euclidienne au contour pour chaque voxel de l'image, les valeurs nulles étant situées sur le contour, les valeurs positives à l'extérieur et les valeurs négatives à l'intérieur (voir Figure 3.9). L'image binaire du contour moyen est ensuite obtenue en calculant la moyenne des cartes de distance de chaque contour puis en effectuant un seuillage à 0 :

$$C_{moy}(x, y, z) = \begin{cases} 1 & \text{si } \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N D_i(x, y, z) \leq 0 \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \quad (3.11)$$

avec $C_{moy}(x, y, z)$ l'image binaire du contour moyen, $D_i(x, y, z)$ les cartes de distance des différents contours et N le nombre de contours.

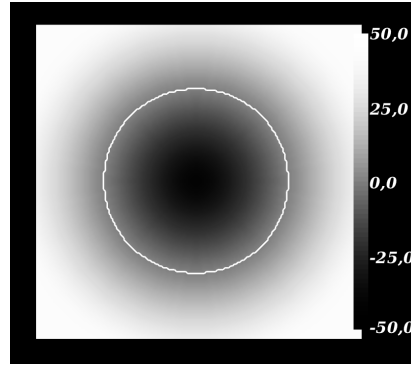


FIGURE 3.9 – Représentation d'une carte de distance signée obtenue à partir de l'image binaire d'un contour. Les valeurs nulles se situent sur le contour, les valeurs positives à l'extérieur et les valeurs négatives à l'intérieur.

La résolution des images binaires conditionne à la fois la précision du contour moyen obtenu et la distance minimale mesurable entre le contour moyen et les différents contours analysés. Or, les distances locales attendues sont petites. Ainsi, afin d'obtenir un contour moyen correct et pouvoir mesurer de petites distances, les images binaires doivent être préalablement sur-échantillonnées dans la direction tête-pieds étant donné que l'épaisseur de coupe initiale est de 3 mm. La taille des voxels de 0,3 mm dans les directions transverses a été jugée suffisante. Ainsi, dans notre cas, cette étape a été réalisée en passant d'une taille de voxel de $0,3 \times 0,3 \times 3 \text{ mm}^3$ à une taille de $0,3 \times 0,3 \times 0,3 \text{ mm}^3$.

Mesure des variations locales de délinéation

La mesure des variations locales de délinéation proposée par [Deurloo *et al.* 2005] présente certaines limites. Dans le cas de la délinéation de la prostate et des vésicules séminales, localisation pour laquelle cette méthode a été initialement développée, ce type de mesure est bien adaptée étant donné la régularité des contours. En revanche, les contours de lésions pulmonaires sont potentiellement très irréguliers. La mesure des variations de délinéation perpendiculairement au contour de référence (contour médian pour

[Deurloo *et al.* 2005] et contour moyen dans la présente étude) implique donc la définition d'une distance arbitraire (2 cm selon [Steenbakkers *et al.* 2006] et [Fitton *et al.* 2008]) au delà de laquelle la mesure ne se fait plus perpendiculairement mais la distance au point le plus proche est considérée. Les distances mesurées peuvent alors être surestimées en deçà de cette limite arbitraire ou sous-estimées au delà dans le cas d'importantes différences de forme entre le contour de référence et l'un des contours analysés (voir Figure 3.10). Ceci peut se produire par exemple lorsqu'un radiothérapeute choisit d'inclure dans son contour (ou d'exclure) des zones qu'il considère comme des ramifications de la lésions alors que les autres radiothérapeutes ont choisi de les exclure (ou de les inclure).

La méthode de mesure des variations locales de délinéation développée pour cette étude consiste à effectuer des mesures de la distance locale de Hausdorff entre un point et une surface (PSLHD)⁶. Pour chaque point p du contour moyen (c'est-à-dire chaque voxel situé à la surface du contour moyen), la distance à chacun des contours analysés C (c'est-à-dire la distance aux voxels situés à la surface des contours analysés) est mesurée comme la valeur maximale entre :

- la distance minimale du point p au contour C ,
- et la distance maximale entre le point p et les points du contour C pour lesquels le point p est le point le plus proche sur le contour de référence,

soit :

$$PSLHD_{p,C} = \max [\min(d_{p \rightarrow C}), \max [\min(d_{C \rightarrow p})]] \quad (3.12)$$

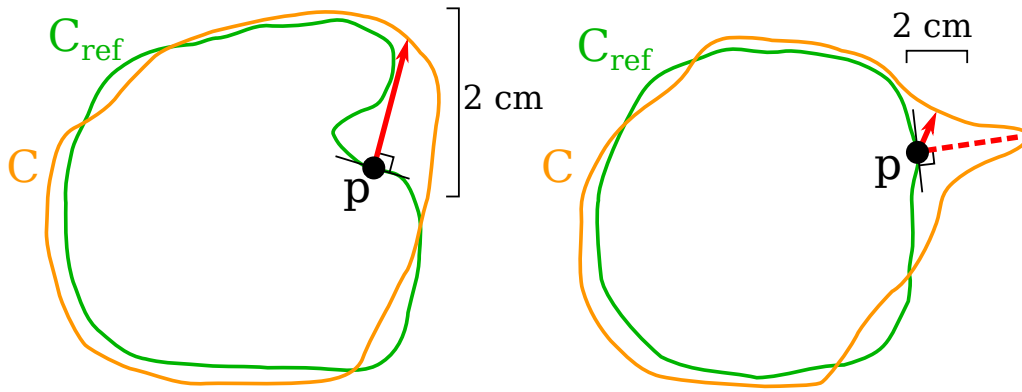


FIGURE 3.10 – Méthode de mesure de la distance entre un point p du contour de référence C_{ref} et le contours analysé C , perpendiculairement au contour de référence. Illustration (à gauche) de la surestimation et (à droite) de la sous-estimation possibles dues à d'importantes différences de forme entre le contour de référence et le contour analysé.

Lorsque le vecteur qui représente la distance du contour moyen vers le contour analysé est dirigé vers l'extérieur du contour moyen, la mesure est positive. Elle est négative lorsque ce vecteur est dirigé vers l'intérieur. Les erreurs locales et l'erreur globale de délinéation sont ensuite calculées selon la méthode décrite par [Deurloo *et al.* 2005] avec les équations 3.7 et 3.8.

6. En anglais : point-to-surface local Hausdorff distance

Comme le montre la Figure 3.11, cette mesure permet de prendre en compte d'éventuelles importantes différences de forme entre le contour moyen et le contour analysé.

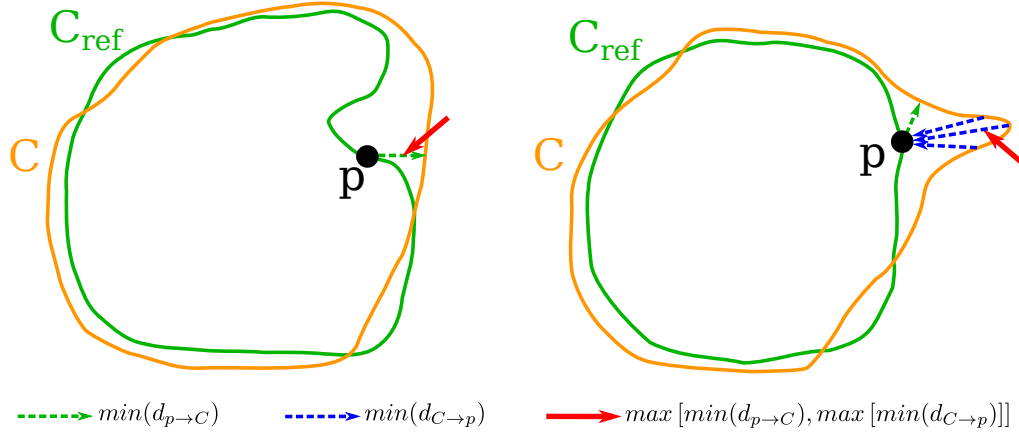


FIGURE 3.11 – Méthode de mesure de la PSLHD entre un point p du contour de référence C_{ref} et le contours analysé C permettant de prendre en compte d'éventuelles importantes différences de forme entre le contour moyen et le contour analysé.

Les deux exemples simulés suivants (Figure 3.12 et Figure 3.13) illustrent quantitativement les différences obtenues entre la mesure des variations de délinéation perpendiculairement au contour de référence et la mesure de la PSLHD lorsque la distance limite arbitraire pour la mesure perpendiculaire n'est pas adaptée.

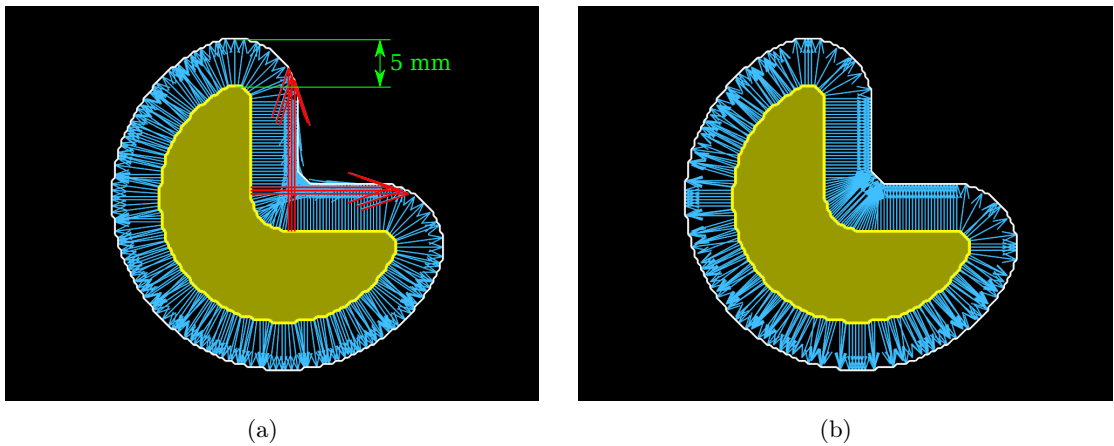


FIGURE 3.12 – Mesure (flèches bleues et rouges) des variations de délinéation entre (en jaune) un contour de référence et (en blanc) un contour obtenu en ajoutant une marge isotrope de 5 mm autour du contour de référence. (a) La mesure dans la direction perpendiculaire au contour de référence surestime les variations de délinéations (flèches rouges) en certains endroits si la limite arbitraire est trop grande (2 cm) : distance moyenne mesurée = 5,4 mm. (b) La mesure de la PSLHD restitue correctement les variations de délinéation : distance moyenne mesurée = 5,0 mm.

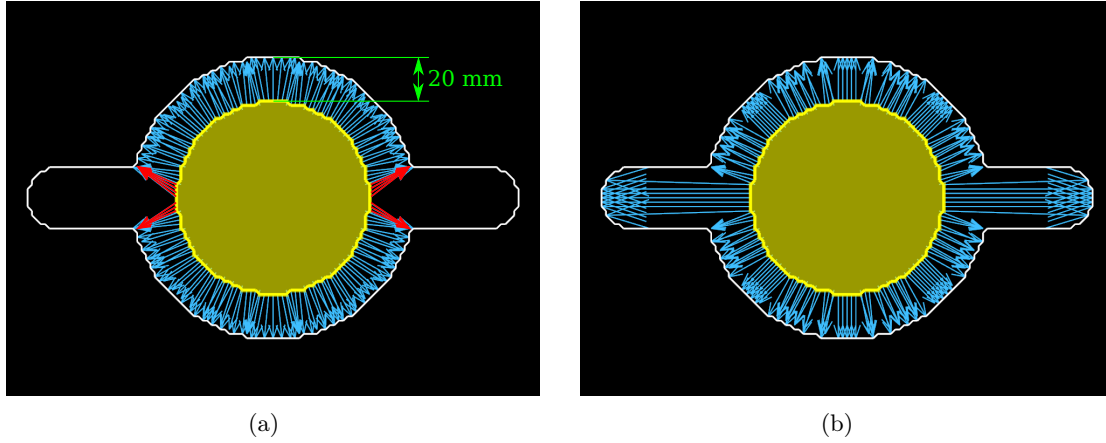


FIGURE 3.13 – Mesure (flèches bleues et rouges) des variations de délinéation entre (en jaune) un contour de référence et (en blanc) un contour obtenu en ajoutant une marge isotrope de 20 mm autour du contour de référence ainsi qu’une variation locale de forme. (a) La mesure dans la direction perpendiculaire au contour de référence sous-estime les variations de délinéations (flèches rouges) en certains endroits si la limite arbitraire est trop petite (2 cm) : distance moyenne mesurée = 20,6 mm. (b) La mesure de la PSLHD permet de mieux prendre en compte les différences de forme : distance moyenne mesurée = 22,7 mm.

Calcul des marges de sécurité

Il est possible d’intégrer l’erreur globale mesurée dans le calcul d’une marge de sécurité M définissant le PTV à l’aide du formalisme proposé par [van Herk et al. 2000] :

$$M = 2,5\Sigma + \beta\sqrt{\sigma^2 + \sigma_p^2} - \beta\sigma_p \quad (3.13)$$

où σ_p décrit la largeur de la pénombre modélisée par une gaussienne cumulative, α et β les facteurs multiplicatifs des erreurs systématiques et aléatoires, Σ et σ les écart-types combinés des erreurs systématiques et aléatoires.

Les erreurs de délinéation étant introduites lors de la planification du traitement, elles apparaissent de manière identique à chaque séance de traitement, ce sont des erreurs purement systématiques. Les erreurs prises en compte pour le calcul de Σ et σ sont donc : les erreurs de délinéation (purements systématiques), les erreurs de repositionnement avant chaque séance (systématiques et aléatoires), ainsi que les erreurs introduites par les variations de position au cours d’une même séance de traitement (systématiques et aléatoires). Ces dernières sont liées à la fois au mouvement périodique de la tumeur dû à la respiration, aux variations de la position du patient (structures osseuses), et aux variations de position de la tumeur par rapport aux structures osseuses.

Dans le cas d’une stratégie de traitement ITV, les erreurs liées au mouvement périodique de la tumeur sont prises en compte lors de la définition du volume cible et ne doivent donc pas être incorporées dans le calcul des marges de sécurité pour passer de l’ITV au PTV. En revanche, pour une stratégie de traitement sur la position moyenne temporelle de la tumeur (stratégie *mid-position*, voir chapitre 5 paragraphe 5.1.3), elles sont intégrées au calcul des marges pour passer du CTV au PTV comme erreurs aléatoires. La méthodologie de calcul des marges est détaillée dans le chapitre 5.

3.2.3 Résultats

3.2.3.1 Indices volumiques

Le Tableau 3.2 regroupe les valeurs de CD_{paires} , IC_{commun} , IC_{paires} et IC_{gen} mesurées pour chaque méthode de délinéation de l'ITV et pour la délinéation du GTV sur les phases 0 % et 50 %. En moyenne, les indices volumiques obtenus pour les trois méthodes sont équivalents. L'analyse statistique n'a pas permis pas de dégager de différences significatives entre les différentes méthodes. Cependant, comme illustré sur la Figure 3.14, les indices volumiques associés à la délinéation sur l'image MIP présentent une variabilité inter-patient plus faible. Des indices équivalents ont été mesurés pour la délinéation de l'ITV et du GTV.

		CD_{paires}		IC_{paires}		IC_{gen}		IC_{commun}	
		μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ
GTV	Phase 0 %	0,83	0,06	0,71	0,08	0,71	0,08	0,59	0,10
	Phase 50 %	0,83	0,07	0,71	0,09	0,71	0,09	0,60	0,11
ITV	3D (flou)	0,83	0,06	0,71	0,09	0,71	0,09	0,60	0,10
	MIP	0,85	0,03	0,74	0,04	0,74	0,04	0,63	0,06
	Union 0/50	0,84	0,05	0,72	0,07	0,72	0,07	0,62	0,09
p		0,667		0,700		0,623		0,632	

TABEAU 3.2 – CD_{paires} , IC_{commun} , IC_{paires} et IC_{gen} mesurés pour l'ensemble des patients, pour les trois méthodes de délinéation de l'ITV et pour la délinéation du GTV sur les phases 0 % et 50 %. μ = valeur moyenne, σ = écart-type, p = p -valeurs entre les différentes méthodes issues de l'analyse des variances (ANOVA).

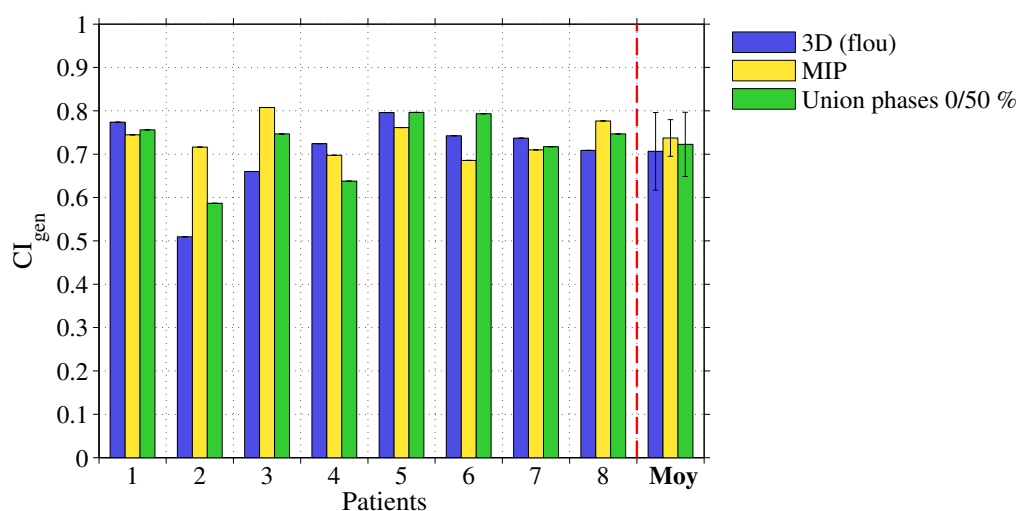


FIGURE 3.14 – Indice de concordance généralisé (IC_{gen}) mesuré pour chaque patient et chaque méthode de délinéation et indice moyen.

Le volume de l'ITV obtenu selon les trois méthodes de délinéation (3D (flou), MIP ou Union 0/50) est représenté dans la Figure 3.15. Une grande disparité des volumes délinéés peut être observée en fonction des patients (de 1 à 20 cm^3 environ). L'ITV issu de l'union des contours tracés sur les phases 0 % et 50 % étant considéré comme référence, la Figure 3.16 compare les volumes mesurés relativement à ce volume. Les résultats mettent en évidence une sous-estimation significative ($p < 0,001$, ANOVA) du volume de l'ITV

obtenu à partir de l'image 3D floue par rapport à celui issue de la délinéation sur l'image MIP (moyenne -17 %, écart-type 13 %) ou par l'union des phases 0/50 % (moyenne -21 %, écart-type 7 %). Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les volumes obtenus avec l'image MIP et par l'union des phases 0/50 %. Cependant, un volume relatif moyen plus faible a été obtenu avec l'image MIP (-4 %, écart-type 11 %).

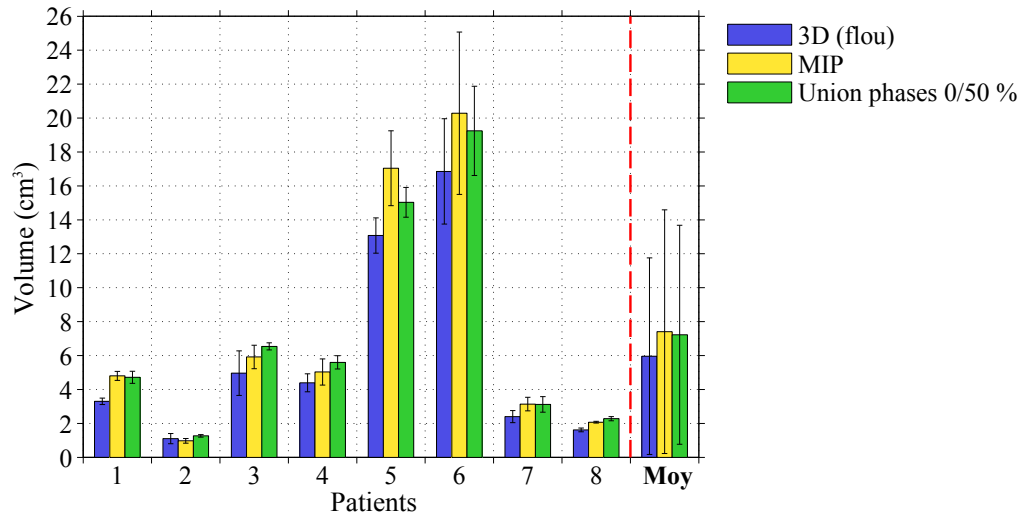


FIGURE 3.15 – Volume de l'ITV mesuré pour chaque patient et chaque méthode de délinéation. Pour chaque patient, les valeurs représentées correspondent aux volumes moyens parmi les trois radiothérapeutes et les barres d'erreurs représentent l'écart-type. Les valeurs moyennes de la dernière colonne (et les barres d'erreurs) représentent la moyenne (et l'écart-type) parmi tous les patients.

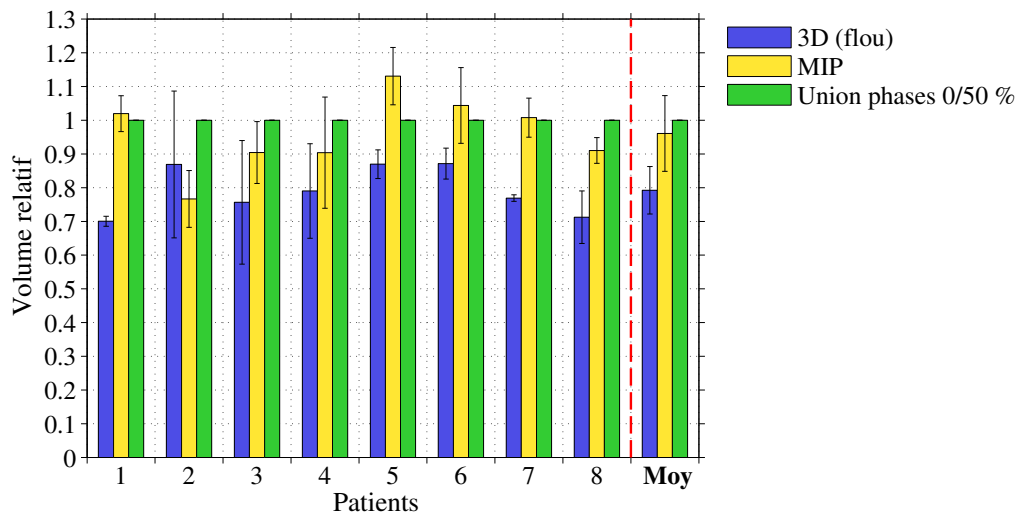


FIGURE 3.16 – Volume de l'ITV mesuré relativement au volume obtenu par l'union phases 0 % et 50 % pour chaque patient et chaque méthode de délinéation. Pour chaque patient, les valeurs représentées correspondent aux volumes moyens parmi les trois radiothérapeutes et les barres d'erreurs représentent l'écart-type. Les valeurs moyennes de la dernière colonne (et les barres d'erreurs) représentent la moyenne (et l'écart-type) parmi tous les patients.

3.2.3.2 Analyse des bords

Le calcul des erreurs de délinéation comme l'écart-type des variations locales de délinéation suppose une distribution gaussienne de ces variations. Cette hypothèse a été vérifiée par [Deurloo *et al.* 2005] pour la mesure dans la direction perpendiculaire au contour médian dans le cas de la délinéation de la prostate. Comme illustré dans la Figure 3.17, cette hypothèse est aussi vérifiée pour la mesure de la PSLHD dans le cas de lésions pulmonaires (Test de normalité de Lilliefors : $p < 0.001$).

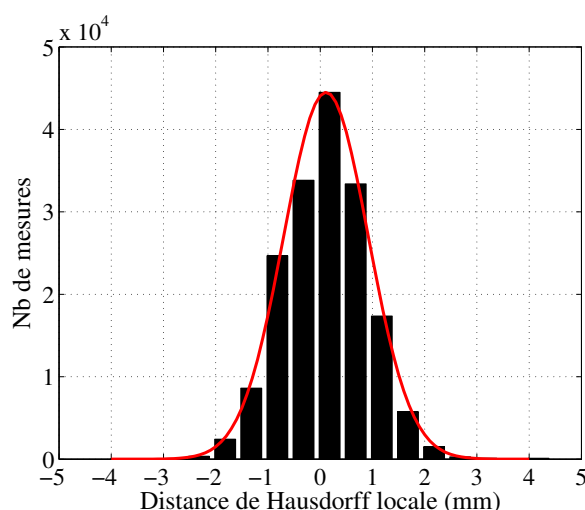


FIGURE 3.17 – Distribution des variations locales de délinéation. (En noir) Histogramme des mesures de la PSLHD, exemple pour le patient 6. (En rouge) Distribution gaussienne obtenue avec les caractéristiques statistiques (moyenne, écart-type) des distances mesurées.

Le Tableau 3.3 et la Figure 3.18 présentent les erreurs de délinéation en termes d'écart-type des variations locales mesurées à partir des contours moyens selon les équations 3.12, 3.7 et 3.8. Les erreurs de délinéation mesurées sont équivalentes en moyenne quel que soit le volume (GTV ou ITV) ou la méthode de délinéation (3D (flou), MIP ou Union 0/50) et avoisinent 0,8 mm (1 écart-type). Une variabilité inter-patient plus faible a pu être observée pour la délinéation par l'union des phases 0% et 50%.

		Distance moyenne (mm)	E_{del} (mm)
GTV	Phase 0%	0,08	0,74
	Phase 50%	0,08	0,70
ITV	3D (flou)	0,09	0,77
	MIP	0,08	0,74
	Union 0/50	0,08	0,72
	p	-	0,878

TABEAU 3.3 – Erreurs de délinéation mesurées pour chaque patient, pour chaque méthode de délinéation de l'ITV et pour la délinéation du GTV sur les phases 0 % et 50 % en termes d'écart-type des variations de délinéation E_{del} (voir paragraphe 3.1.1.2). Sont aussi reportées les distances moyennes entre les contours et le contour moyen. p = p -valeurs entre les différentes méthodes issues de l'analyse des variances (ANOVA).

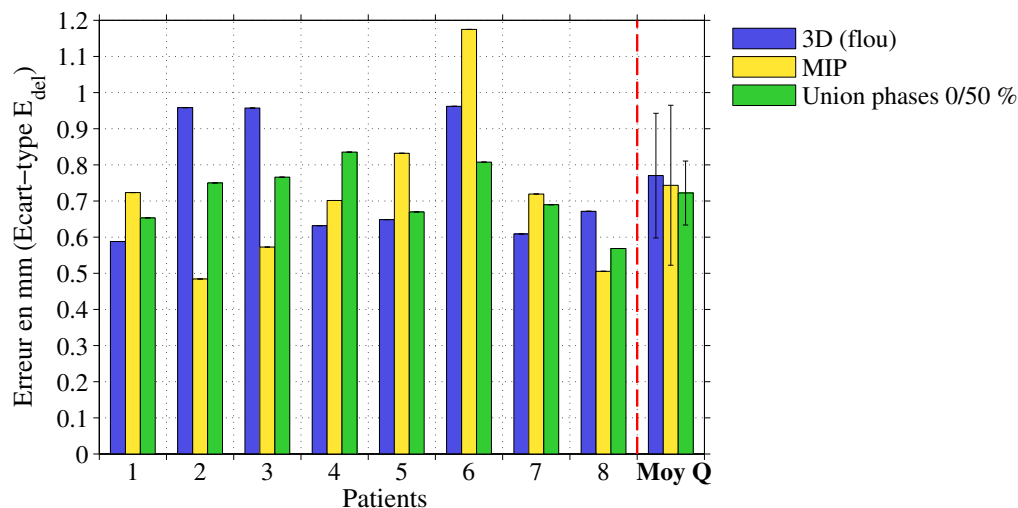


FIGURE 3.18 – Erreurs de délinéation mesurées pour chaque patient, pour chaque méthode de délinéation de l’ITV et pour la délinéation du GTV sur les phases 0 % et 50 % en termes d’écart-type des variation de délinéation E_{del} (voir paragraphe 3.1.1.2). Sont aussi reportées les moyennes quadratiques (Moy Q) parmi tous les patients.

Calcul des marges de sécurité

Pour les traitements en conditions stéréotaxiques extra-crâniennes, le patient est repositionné à chaque séance à l’aide d’acquisitions tomographe à géométrie conique (CBCT) 3D (voir chapitre 4). La dose est prescrite sur l’isodose 80%, ce qui correspond à $\beta = 0,84$ dans l’Équation 3.13 et $\sigma_p = 6,4$ mm dans le poumon [Sonke *et al.* 2009]. Le calcul des marges a été réalisé pour une stratégie de traitement ITV ainsi que pour une stratégie *mid-position* en considérant par exemple un mouvement tumoral d’amplitude 0,9 mm, 11,8 mm et 3,1 mm dans les directions droite-gauche, tête-pieds et antéro-postérieure pour des tumeurs situées dans un lobe inférieur, et un mouvement d’amplitude 1,7 mm, 2,7 mm et 2,2 mm dans les directions droite-gauche, tête-pieds et antéro-postérieure pour des tumeurs situées dans un lobe supérieur ou médian. Ces valeurs sont issues des données de l’étude présentée dans le chapitre 4. Les erreurs de délinéation considérées sont celles mesurées dans cette étude et les autres erreurs sont tirées de la littérature. Le Tableau 3.4 détaille les composantes systématiques (Σ) et aléatoires (σ) des différentes erreurs en fonction la direction ainsi que les marges correspondantes.

3.2.4 Discussion

Pour chaque type d’image utilisée pour la délinéation de l’ITV, les variations inter-observateurs de délinéation ont été évaluées en termes d’indices volumiques (CD_{paires} , IC_{commun} , IC_{paires} et IC_{gen}) et d’erreurs de délinéation en unité de distance. Le Tableau 3.5 résume les résultats des principales études ayant quantifié les variations inter-observateurs de délinéation dans le cas du cancer pulmonaire en termes d’indices et/ou d’erreurs de délinéation en unités de distance.

3.2.4.1 Indices volumiques

L’équivalence relevée entre les trois méthodes de délinéation en terme d’indices volumiques doit être mise en rapport avec la capacité de chaque méthode à restituer l’excursion de la lésion. En effet, un bon accord entre les radiothérapeutes ne signifie pas que les volumes délinéés correspondent au volume réel. En accord avec [Bradley *et al.* 2006],

	DG (mm)		TP (mm)		AP (mm)	
	Σ	σ	Σ	σ	Σ	σ
Délinéation ⁽¹⁾	0,8	-	0,8	-	0,8	-
Positionnement ⁽²⁾	1,2	1,5	1,6	1,7	1,4	1,8
Mouvement respiratoire ⁽³⁾	-	0,36×A	-	0,36×A	-	0,36×A
Marges ITV ⁽⁴⁾	3,8		4,7		4,3	
Marges <i>mid-position</i> ⁽⁵⁾ :						
- Lobe inférieur	3,8		5,8		4,4	
- Lobe supérieur/median	3,8		4,8		4,3	

TABEAU 3.4 – Marges de sécurité calculées à partir du formalisme proposé par [van Herk et al. 2000, van Herk et al. 2003] avec les erreurs mesurées ⁽¹⁾ dans cette étude et tirées de la littérature. ⁽²⁾ Incertitudes liées à la fois aux erreurs résiduelles de repositionnement quotidien (erreurs inter-séances), ainsi qu'aux variations intra-séances de la position du patient et de la position de la tumeur par rapport aux structures osseuses (*baseline shift*) [Guckenberger et al. 2009]. ⁽³⁾ Stratégie *mid-position* uniquement. ⁽⁴⁾ Marges ne prenant pas en compte le mouvement respiratoire car son amplitude est ajoutée lors de la définition de l'ITV. ⁽⁵⁾ Marges calculées avec par exemple $A = 0,9/11,8/3,1$ mm (DG/TP/AP) pour des tumeurs situées dans un lobe inférieur et $A = 1,7/2,7/2,2$ mm (DG/TP/AP) pour des tumeurs situées dans un lobe supérieur ou médian. Abréviations : DG = direction droite-gauche, TP = direction tête-pieds, AP = direction antéro-postérieure, A = amplitude crête-à-crête du mouvement tumoral dans la direction considérée.

une sous-estimation significative du volume de l'ITV obtenu à partir de l'image 3D floue a été mise en évidence par rapport au volume obtenu sur l'image MIP. De plus, selon [Nakamura et al. 2008], la sous-estimation du volume de l'ITV obtenu à partir de l'image 3D floue par rapport à l'union des phases de d'acquisition 4D atteint en moyenne 25 %, ce qui est comparable aux 21 % relevés dans cette étude. Cette sous-estimation est due à la difficulté pour les radiothérapeutes de délimiter la zone de flou cinétique correspondant à l'excursion de la lésion, composée de pixels de faible intensité. Cette zone est particulièrement importante dans la direction principale du mouvement, généralement la direction tête-pied [Seppenwoolde et al. 2002]. De plus, le volume relatif moyen plus faible obtenu avec l'image MIP par rapport à l'union des phases 0/50 % fait ressortir les limitations de l'image MIP évoquées dans le chapitre 2 (paragraphe 2.1.3.2). En effet, comme observé dans la littérature [Underberg et al. 2005, Bradley et al. 2006, Pan et al. 2007, Rietzel et al. 2008, Ezhil et al. 2009, Mancosu et al. 2010], l'ITV défini sur l'image MIP tend à être sous-estimé lorsque des structures de densités proches ou supérieures se situent à proximité de la lésion en mouvement. Cet effet reste limité pour les patients de cette étude car les tumeurs analysées étaient situées loin de grosses structures denses comme le diaphragme mais la présence de vaisseaux sanguins, de ramifications de l'arbre bronchique ou d'atélectasie autour de la lésion reste possible.

En raison de la sensibilité de l' IC_{commun} au nombre de contours analysés, il est difficile d'établir une comparaison avec les résultats obtenus par [Giraud et al. 2002] (17 observateurs), [Steenbakkers et al. 2006] (11 observateurs), [Vorwerk et al. 2009] (18 observateurs) et [Persson et al. 2012] (6 observateurs). En effet, il est très probable que les différences observées avec la présente étude soient due à la comparaison d'un grands nombres d'observateurs par la mesure de l' IC_{commun} . Comme relevé par [Altorjai et al. 2012] et [Persson et al. 2012], un rapport de 2 peut exister entre l' IC_{commun} et l' IC_{gen} (l' IC_{paires}) avec 8 (6) observateurs, ce qui explique les valeurs plus élevées d' IC_{commun} mesurées dans notre étude. Par ailleurs, pour la délinéation de petites tumeurs périphériques, des résultats similaires à ceux présentés par [van Dam et al. 2010], [Altorjai et al. 2012] et [Persson et al. 2012] ont été obtenus en termes de CD_{paires} , d' IC_{gen} et d' IC_{paires} . Malgré

Étude	Patients	Stades	Observateurs	Images	TEP	Mesures	Résultats	Marges
[Giraud <i>et al.</i> 2002]	10	Divers	17	3DCT	non	IC_{commun}	0,037	-
[Fox <i>et al.</i> 2005]	19	I-IIIB	2	3DCT	oui	IC'_{paires}	0,61 (0,70) ⁽¹⁾	-
[Steenbakkers <i>et al.</i> 2006]	22	I-IIIB	11	3DCT	non	IC_{commun}	0,17	25 (28) mm ⁽²⁾
([Fitton <i>et al.</i> 2008])					oui	erreur (3D)	10,2 mm ⁽³⁾	10 (15) mm ⁽²⁾
						IC_{commun}	0,29	
[van Baardwijk <i>et al.</i> 2007]	33	IB-IIIB	5	3DCT	oui	erreur (3D)	4,2 mm	-
				3DCT	oui	IC_{paires}	0,63 (0,69) ⁽⁴⁾	
[Vorwerk <i>et al.</i> 2009]	3	IIIB	18	3DCT	oui	IC_{commun}	0,012	-
[Louie <i>et al.</i> 2010]	10	IB-IIIA	6	4DCT (phase 50%)	non	CD_{paires}	0,515	-
				4DCT (\cup ph.)	non	CD_{paires}	0,802	
[van Dam <i>et al.</i> 2010]	6	I	3	4DCT (phase 0%)	non	CD_{paires}	0,88	-
[Altorjai <i>et al.</i> 2012]	12	Principalement IA-IB	2	4DCT (MIP ⁽⁵⁾)	non	IC_{commun}	0,92	
			8	3DCT	non	IC_{gen}	0,37	-
[Persson <i>et al.</i> 2012]	22	I	6	3DCT	oui	IC_{commun}	0,67	-
						IC'_{paires}	0,44	
Présente étude	8	I	3	3DCT (Floue)	oui	erreur (TP)	2,6 mm	
						erreur (Tr)	1,5 mm	
						CD_{paires}	0,83	voir Tableau 3.4
						IC_{gen}	0,71	
						erreur 3D	0,77 mm	voir Tableau 3.4
						CD_{paires}	0,85	
						IC_{gen}	0,74	voir Tableau 3.4
						erreur 3D	0,74 mm	
						CD_{paires}	0,84	voir Tableau 3.4
						IC_{gen}	0,72	
						erreur 3D	0,72 mm	voir Tableau 3.4

TABLEAU 3.5 – Résumé des principales études portant sur les variations inter-observateurs de délinéation des tumeurs pulmonaires relevées dans la littérature et comparées à la présente étude. ⁽¹⁾ Valeurs médianes, sans (avec) fusion CT/TEP. ⁽²⁾ Marges calculées pour une stratégie de traitement à partir d'acquisitions scanner "conventionnelle" [Wolthaus *et al.* 2008] (voir paragraphe 2.1.2) pour des tumeurs du lobe supérieur (et pour des tumeurs du lobe inférieur). ⁽³⁾ Résultats initialement présentés par [Steenbakkers *et al.* 2005]. ⁽⁴⁾ Valeur médiane. ⁽⁵⁾ ITV obtenu par délinéation sur l'image MIP puis corrigé si nécessaire à l'aide des phases extrêmes. Abréviations : \cup ph. = union des phases, TP = direction tête-pieds, Tr = directions transverses.

les différences de stades et de localisations, un bon accord a aussi pu être relevé entre les résultats présentés ici et ceux présentés par [Fox *et al.* 2005] et [van Baardwijk *et al.* 2007]. [Louie *et al.* 2010] ont obtenu un CD_{paires} moyen inférieur à celui mesuré dans l'étude pour la délinéation du GTV sur la phase 50 % de l'acquisition TDM 4D alors que leurs mesures pour la délinéation de l'ITV par l'union des phases sont comparables à celles présentées ici. Cependant, le CD_{paires} moyen donné par [Louie *et al.* 2010] pour la délinéation du GTV sur la phase 50 % semble erroné. En effet, au vu du détail des mesures présentées dans la Figure 1 de cet article, les résultats sont incomplets pour deux patients et semblent avoir été pris en compte comme des valeurs nulles dans le calcul de la moyenne. En excluant ces valeurs du calcul, une valeur de CD_{paires} proche de 0,7 aurait été obtenue au lieu de 0,515, ce qui est en meilleur accord avec les résultats obtenus dans l'étude présentée ici.

3.2.4.2 Analyse des bords

Les observations corroborent celles faites lors de la mesure des indices volumiques. En effet, des erreurs moyennes équivalentes ont été mesurées pour les trois méthodes de délinéation (image 3D floue, image MIP et union des phases 0/50 %), des erreurs importantes correspondent à des indices volumiques faibles. La variabilité inter-patients diffère cependant de celle des indices volumiques. Ceci est dû au fait que l'influence d'une erreur de délinéation donnée sur les indices volumiques varie en fonction de la taille des volumes délinéés. Par exemple, une erreur de 1 mm dégrade d'avantage le CD ou l'IC de contours de 1 cm^3 que de contours de 20 cm^3 . Par exemple, le patient 6 présente d'importantes différences entre les trois méthodes de délinéation de l'ITV en termes d'erreurs de délinéation alors qu'elles sont faibles pour l' IC_{gen} . Ceci est dû à un volume délinéé relativement grand : $19,2\text{ cm}^3$. Par contre, pour le patient 2, les différences observées pour les erreurs de délinéation se retrouvent avec les indices volumiques en raison d'un petit volume de l'ITV : $1,3\text{ cm}^3$. Le bon accord entre les indices volumiques de cette étude et ceux mesurés par [Fox *et al.* 2005], [van Baardwijk *et al.* 2007] et [Louie *et al.* 2010] est donc à mettre en balance avec la taille des volumes délinéés. Ces trois études se sont intéressées à des tumeurs de stades variables (I-IIIB), et donc de taille probablement plus grande que celles dans l'étude présentée ici (stade I). En comparaison avec les observations de [Steenbakkers *et al.* 2006] ([Fitton *et al.* 2008]) et [Persson *et al.* 2012] (voir Tableau 3.5), les erreurs de délinéation de tumeurs de stades et de localisations variables sont plus grandes que les erreurs associées à la délinéation de petites tumeurs périphériques de stades précoces traitées en conditions stéréotaxiques extra-crâniennes telles que celles présentées dans notre étude. Ces observations traduisent de plus grandes incertitudes dans la délinéation de cancers pulmonaires avec une atteinte médiastinale et dans la délinéation de cancers de stades avancés, souvent accompagnés d'envahissements ganglionnaires, en raison d'un plus faible contraste. En effet, comme relevé par [Steenbakkers *et al.* 2006] et [Fitton *et al.* 2008], d'importantes variations ont été relevées en fonction de la localisation dans le thorax. Il apparaît donc nécessaire de différencier les erreurs de délinéation en fonction de la localisation pour la définition des marges de sécurité.

Que ce soit pour la délinéation du GTV sur des phases individuelles ou pour la délinéation de l'ITV, nous avons mesuré des erreurs de délinéation avoisinant 0,8 mm (1 écart-type). Les distances moyennes (signées) mesurées sont proches de 0 (voir Tableau 3.3). Ceci donne une indication sur la validité de la méthode de construction du contour moyen proposée ici.

Les erreurs mesurées de 0,8 mm sont proches de l'hypothèse faite par [Guckenberger *et al.* 2009] qui avaient considéré des erreurs de délinéation de 1 mm. En revanche, elles sont inférieures à l'hypothèse faite par [Sonke *et al.* 2009] qui avaient donné une valeur de 2 mm (1 écart-type). Cela peut être expliqué par les faibles nombres d'observateurs et de patients ayant pris part à l'étude présentée ici. Cette différence peut aussi être due en partie à la méthode utilisée. En effet, dans notre cas, la mesure des variations de délinéation perpendiculairement au contour moyen aboutit à des erreurs de 1,0 mm (1 écart-type). Cette différence (par rapport à 0,8 mm) est essentiellement due à la limitation présentée dans les figures 3.10, à gauche, et 3.12(a). De plus, l'utilisation du contour médian au lieu du contour moyen aboutit à des erreurs de 0,9 mm avec la mesure de la PSLHD et des erreurs proches de 1,2 mm si les variations de délinéations sont mesurées perpendiculairement [Deurloo *et al.* 2005]. Ces légères surestimations résultent de la différence de forme entre le contour moyen et le contour médian (importante avec seulement trois contours).

Les erreurs mesurées sont également inférieures à celles rapportées par [Persson *et al.* 2012] (2,6 mm dans la direction tête-pieds et 1,5 mm dans les directions transverses). Comme mentionné au paragraphe 3.2.2.4, cette différence peut être due à la mesure des erreurs dans la direction tête-pieds et dans les directions transverses de manière séparée. Lorsque la mesure n'est pas réalisée en trois dimensions mais restreinte à une ou deux dimensions, des erreurs importantes peuvent être mesurées dans une direction, alors qu'elles seraient potentiellement plus faibles dans d'autres directions. La mesure des variations de délinéation dans les directions transverses de manière radiale peut aussi conduire à une surestimation dans le cas de formes non-sphériques ou non-cylindriques.

L'équivalence des erreurs moyennes relevée dans la présente étude pour la délinéation de l'ITV selon les différentes méthodes peut être expliquée par le fait que la majorité des patients de l'étude présentaient un mouvement tumoral de faible amplitude (< 5 mm), soit en raison de l'utilisation d'une compression abdominale, soit en raison d'une localisation dans un lobe supérieur (voir chapitre 4). Par contre, si l'on considère le patient 2, dont l'amplitude du mouvement tumoral est la plus grande (13,4 mm), des variations inter-observateurs plus importantes ont été mesurées pour la délinéation sur l'image 3D floue. Cet aspect peut donc aussi être à l'origine de la différence des résultats par rapport à la littérature. La Figure 3.19 illustre, pour ce patient, la dégradation de la définition des bords de la tumeur sur l'image 3D floue en raison d'un mouvement de grande amplitude. En ce qui concerne la délinéation sur l'image MIP les erreurs de délinéation dépendent aussi de "l'environnement" de la tumeur (présence de vaisseaux sanguins, de ramifications de l'arbre bronchique ou d'atélectasie). Tout cela explique donc pourquoi la variabilité inter-patients des erreurs de délinéation est plus faible pour l'union des phases 0/50 %. En effet, la délinéation par l'union des phases 0/50 % est moins soumise aux effets du mouvement et de l'environnement de la tumeur (dépendants du patient) que la délinéation sur l'image 3D floue ou l'image MIP.

Les erreurs mesurées par [Persson *et al.* 2012] dans chaque direction sont difficilement comparables en raison de l'utilisation de méthodes différentes : mesures en deux dimensions dans les directions transverses et mesures unidimensionnelles dans la direction tête-pieds. De plus, selon l'hypothèse faite par [Persson *et al.* 2012], la résolution anisotrope des images scanner conduit à des variations inter-observateurs de délinéation plus importantes dans la direction tête-pieds que dans les directions transverses. Cependant, dans le cas de tumeurs pulmonaires, la différence des variations de délinéation dans la direction tête-pieds par rapport aux directions transverses ne dépend pas uniquement de l'épaisseur de coupe

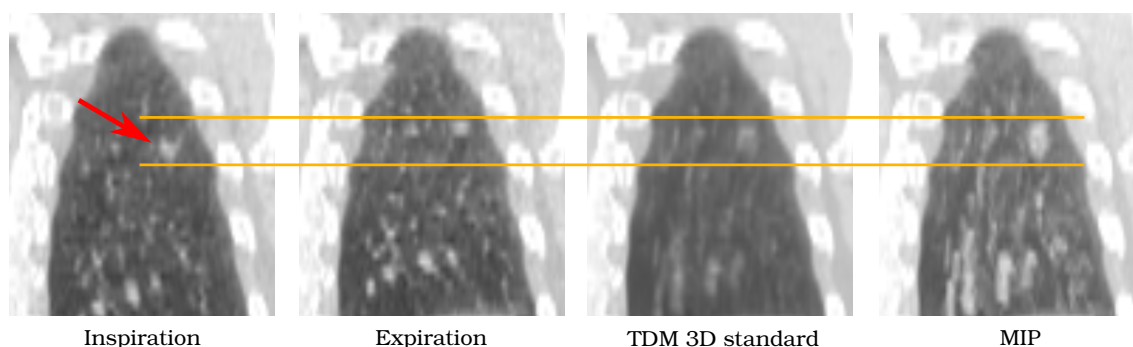


FIGURE 3.19 – Illustration de la dégradation de la définition des bords de la tumeur sur l'image 3D standard (floue) en raison d'un mouvement de grande amplitude : exemple du patient 2.

mais aussi des incertitudes liées à la mobilité du volume cible. En effet, le flou cinétique induit par le mouvement dans les images TDM 3D classiques apparaît préférentiellement dans la direction tête-pieds, direction principale du mouvement [Seppenwoolde *et al.* 2002].

L'influence de l'épaisseur de coupe sur les erreurs inter-observateurs de délinéation est donc difficile à isoler. Cependant, différents éléments sont à considérer. Tout d'abord, comme l'épaisseur de coupe est généralement importante (3 mm) par rapport à la taille des voxels dans les directions transverses (~ 1 mm), des variations dans la direction tête-pieds peuvent traduire d'importantes erreurs. En revanche, étant donné que les contours sont tracés coupe par coupe, une grande épaisseur de coupe peut conduire à un meilleur accord entre les observateurs dans la direction tête-pied par rapport à une petite épaisseur de coupe. En effet, l'information contenue dans chaque coupe varie de manière plus importante d'une coupe à l'autre, diminuant ainsi l'incertitude sur la position des coupes extrêmes du volume délinéé. Il est alors important de garder à l'esprit qu'un bon accord inter-observateur de délinéation n'est pas forcément synonyme d'une définition précise du volume d'intérêt (effet de volume partiel). Notamment, une trop grande épaisseur de coupe peut nuire à la précision de la délinéation tout en minimisant les variations inter-observateurs. L'effet de la résolution de l'image utilisée pour la délinéation est beaucoup plus limité dans les directions transverses puisqu'au sein d'une coupe, la délinéation est réalisée avec une résolution supérieure à celle de l'image. Une solution serait donc de diminuer l'épaisseur de coupe ou d'effectuer la délinéation dans d'autres plans de coupe (sagittal ou coronal), mais le temps de délinéation augmenterait considérablement. Un compromis est donc à établir entre la précision et le temps de délinéation, en tenant compte de la capacité des systèmes de planification de traitement et des installations de traitement à conserver cette précision.

Une limitation de la méthode de mesure des variations de délinéation présentée dans cette étude est donc l'impossibilité d'effectuer la mesure séparément selon les trois directions principales (tête-pieds, antéro-postérieur et droite-gauche). Pour la définition des marges de sécurité, il n'est donc pas possible de prendre en compte l'influence de la résolution anisotrope des images et des incertitudes liées au mouvement en fonction de la direction. En revanche, cette méthode peut aussi être utilisée pour l'évaluation d'algorithmes de segmentation.

3.3 Conclusion du chapitre

Dans ce chapitre, nous avons quantifié les variations inter-observateurs de délinéation des petites tumeurs périphériques traitées en condition stéréotaxiques extra-crâniennes. L'apport de l'imagerie TDM 4D a été évalué en analysant les variations de délinéation de l'ITV pour trois méthodes de délinéation : sur l'image TDM 3D floue, sur l'image TDM 4D MIP et par l'union des phases 0 % et 50 %. Les variations de délinéation du GTV sur les phases respiratoires 0 % et 50 % ont aussi été évaluées. Il a été montré que la mesure d'indices volumiques tels que l'IC ou l'analyse des bords seules ne suffisent pas à caractériser complètement ces variations. Ces deux types de mesures apportent chacun des informations complémentaires. La mesure d'indices volumiques peut renseigner sur l'impact des variations de délinéation sur la couverture dosimétrique du volume cible alors que l'analyse des bords apporte des informations sur les marges à appliquer afin de prendre en compte ces variations lors de la planification. Il est cependant difficile de dissocier de manière rigoureuse la mesure des variations de délinéation selon les trois directions principales (tête-pieds, antéro-postérieur et droite-gauche) afin de définir des marges de sécurité anisotropes qui tiennent compte de l'influence de l'épaisseur de coupe et des différentes incertitudes liées au mouvement. Au travers de cette étude, une méthode originale de mesure des erreurs de délinéation a aussi été proposée : suite au calcul d'un contour moyen grâce à des cartes de distance signées, les variations de délinéation peuvent être quantifiées par la mesure de la PSLHD, permettant de prendre en compte à la fois d'importantes différences de forme et de position des contours analysés. Cette méthode a par ailleurs été appliquée pour l'évaluation d'un algorithme de segmentation automatique des aires ganglionnaires médiastinales [Sarrut *et al.* 2013]. Parallèlement aux travaux présentés dans ce chapitre, [Kim *et al.* 2012] ont mené une analyse similaire des méthodes existantes et ont proposé une mesure semblable à la PSLHD, appelée distance locale bidirectionnelle (BLD)⁷, et appliquée à différentes localisations : foie, tête et cou, prostate. La méthode présentée dans ce chapitre se distingue cependant par le fait qu'elle est signée.

Les résultats obtenus n'ont pas permis de mettre en évidence une réduction significative des variations inter-observateurs de délinéation avec l'utilisation de la TDM 4D. Il semble cependant que la TDM 4D permette de les réduire pour des mouvements tumoraux de grande amplitude (> 5 mm) et la restitution de l'excursion de la lésion a pu être considérablement améliorée. Si l'image MIP représente un gain de temps considérable pour la délinéation de l'ITV, elle comporte des limites quant à la restitution de l'excursion de la lésion et l'amplitude des erreurs de délinéation. Les conséquences de ces limitations semblent cependant relativement faibles dans le cas de petites tumeurs périphériques traitées en conditions stéréotaxiques extra-crâniennes. L'union des différentes phases issues d'une acquisition TDM 4D reste donc la référence mais l'optimisation de la délinéation sur l'image MIP a été proposée. Il est possible de simplement corriger la délinéation sur l'image MIP selon la position de la lésion dans les phases extrêmes [van Dam *et al.* 2010, Hanna *et al.* 2012]. Des algorithmes de recalage (rigide ou déformable) peuvent aussi être utilisés pour propager sur toutes les phases un contour tracé sur une seule [Ragan *et al.* 2005, Lu *et al.* 2006, Orban de Xivry *et al.* 2007, Ezhil *et al.* 2008b, Ezhil *et al.* 2008a, Ehler *et al.* 2009, van Dam *et al.* 2010, Gaede *et al.* 2011] ou à partir d'atlas anatomiques [Speight *et al.* 2011]. Ces méthodes sont cependant sujettes à des incertitudes supplémentaires inhérentes aux algorithmes de recalage. Que l'ITV soit

7. En anglais : bidirectional local distance

obtenu par optimisation de la délinéation manuelle ou par propagation de contours, la fidélité de la restitution de l'excursion de la tumeur en mouvement est limitée par la présence d'artéfacts de mouvements dans les images TDM 4D. [Zamora *et al.* 2010] ont d'ailleurs évalué différents algorithmes de reconstruction TDM 4D face à la restitution de l'excursion de la tumeur via les images MIP. Une méthode de tri utilisant toutes les données disponibles s'est avérée être optimale.

Dans cette étude, les variations inter-observateurs de délinéation ont aussi été quantifiées pour deux phases individuelles issues de l'acquisition TDM 4D : les phases 0% et 50 %. Selon l'étude de [Louie *et al.* 2010], aucune influence significative de la phase respiratoire considérée sur la variabilité de délinéation n'a pu être mise en évidence. Cela indique que les résultats obtenus dans notre étude pourraient être considérés pour d'autres phases, en particulier la position moyenne pondérée dans le temps (*mid-ventilation* ou *mid-position*) comme cela a été fait dans le Tableau 3.4 (voir chapitre 5).

L'intérêt de l'imagerie TEP pour la délinéation de tumeurs pulmonaires de stades avancés, avec atteinte médiastinale, envahissement ganglionnaire ou en présence d'atélectasie, a été largement mis en évidence dans la littérature [Nestle *et al.* 1999, Bradley *et al.* 2004, Faria *et al.* 2008, MacManus *et al.* 2009, Bradley *et al.* 2012]. En revanche, les conclusions sont plus modérées en ce qui concerne les tumeurs situées en plein parenchyme pulmonaire, telles que celles traitées en conditions stéréotaxiques extra-crâniennes, en raison de la faible résolution spatiale associée à l'imagerie TEP qui vient s'ajouter aux incertitudes dues au mouvement [Senan & De Ruyscher 2005]. [Hanna *et al.* 2012] ont montré que l'utilisation de la TEP 3D pour la délinéation de l'ITV doit se faire avec prudence, mettant en avant une sous-estimation importante du volume de l'ITV. Le recours à la TEP 4D peut désormais réduire considérablement les incertitudes dues au mouvement [Nehmeh *et al.* 2002, Wolthaus *et al.* 2005, Bettinardi *et al.* 2010] mais la faible résolution spatiale reste inhérente au processus physique à l'origine de l'information TEP (émission de positons puis annihilation avec les électrons à une distance d'environ 2 mm).

En conclusion, les erreurs de délinéation des tumeurs pulmonaires doivent impérativement être prises en compte lors de la planification. Leur nature systématique leur confère une importance de premier ordre. Elles sont plus importantes pour les tumeurs de stades avancés, avec atteinte médiastinale, envahissement ganglionnaire ou proches d'atélectasie, et devraient être différenciées en fonction de la localisation. Étant donné que ce type de tumeurs constitue des indications potentielles d'hadronthérapie (voir paragraphe 4.3), leur prise en compte est d'autant plus critique que le dépôt de dose en hadronthérapie est localisé. L'utilisation de la TDM 4D permet de réduire les variations intra- et inter-observateurs. Dans un souci de gain de temps, la délinéation de l'ITV sur l'image MIP, éventuellement corrigée en fonction de la position de la tumeur dans les phases extrêmes, représente un bon compromis entre gain de temps et fidélité de restitution de l'excursion. L'imagerie TEP (éventuellement TEP 4D) peut être utilisée comme information complémentaire afin de diminuer encore les variabilités de délinéation. Cependant, la délinéation ne peut actuellement pas être basée uniquement sur cette modalité.

Bibliographie

- [Altorjai *et al.* 2012] Gabriela Altorjai, Irina Fotina, Carola Lütgendorf-Caucig, Markus Stock, Richard Pötter, Dietmar Georg et Karin Dieckmann. *Cone-beam CT-based delineation of stereotactic lung targets : the influence of image modality and target size on interobserver variability*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 82, no. 2, pages e265–e272, Feb 2012. (Cité en pages 106, 109, 110, 113, 125 et 126.)
- [Ashamalla *et al.* 2005] Hani Ashamalla, Sameer Rafla, Kapila Parikh, Bahaa Mokhtar, Ganesh Goswami, Shravan Kambam, Hussain Abdel-Dayem, Adel Guirguis, Pamela Ross et Alex Evola. *The contribution of integrated PET/CT to the evolving definition of treatment volumes in radiation treatment planning in lung cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 63, no. 4, pages 1016–1023, Nov 2005. (Cité en page 107.)
- [Bettinardi *et al.* 2010] Valentino Bettinardi, Maria Picchio, Nadia Di Muzio, Luigi Giannoli, Maria Carla Gilardi et Cristina Messa. *Detection and compensation of organ/lesion motion using 4D-PET/CT respiratory gated acquisition techniques*. Radiother Oncol, vol. 96, no. 3, pages 311–316, Sep 2010. (Cité en page 131.)
- [Bouilhol *et al.* 2010] G. Bouilhol, A. Arnaud, J. Leseur, M. Ayadi, D. Sarrut et L. Claude. *Interobserver Variability in NSCLC Target Delineation for Stereotactic Body Radiation Therapy : A Four-dimensional Analysis*. In Int J Radiat Oncol Biol Phys, editeur, 52nd Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology ASTRO, volume 78, page S790, 2010. (Cité en page 113.)
- [Bouix *et al.* 2007] Sylvain Bouix, Marcos Martin-Fernandez, Lida Ungar, Motoaki Nakamura, Min-Seong Koo, Robert W. McCarley et Martha E. Shenton. *On evaluating brain tissue classifiers without a ground truth*. Neuroimage, vol. 36, no. 4, pages 1207–1224, Jul 2007. (Cité en pages 107 et 110.)
- [Bradley *et al.* 2004] Jeffrey Bradley, Wade L. Thorstad, Sasa Mutic, Tom R. Miller, Farrokh Dehdashti, Barry A. Siegel, Walter Bosch et Rudi J. Bertrand. *Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 59, no. 1, pages 78–86, May 2004. (Cité en page 131.)
- [Bradley *et al.* 2006] Jeffrey D. Bradley, Ahmed N. Nofal, Issam M. El Naqa, Wei Lu, Jubei Liu, James Hubenschmidt, Daniel A. Low, Robert E. Drzymala et Divya Khullar. *Comparison of helical, maximum intensity projection (MIP), and averaged intensity (AI) 4D CT imaging for stereotactic body radiation therapy (SBRT) planning in lung cancer*. Radiother Oncol, vol. 81, no. 3, pages 264–268, Dec 2006. (Cité en pages 65, 66, 124 et 125.)
- [Bradley *et al.* 2012] Jeffrey Bradley, Kyoungwha Bae, Noah Choi, Ken Forster, Barry A. Siegel, Jacqueline Brunetti, James Purdy, Sergio Faria, Toni Vu, Wade Thorstad et Hak Choy. *A phase II comparative study of gross tumor volume definition with or without PET/CT fusion in dosimetric planning for non-small-cell lung cancer (NSCLC) : primary analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0515*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 82, no. 1, pages 435–441, Jan 2012. (Cité en page 131.)
- [Brock *et al.* 2005] K. K. Brock, M. B. Sharpe, L. A. Dawson, S. M. Kim et D. A. Jaffray. *Accuracy of finite element model-based multi-organ deformable image registration*. Med Phys, vol. 32, no. 6, pages 1647–1659, Jun 2005. (Cité en page 115.)
- [Brock *et al.* 2008] Kristy K. Brock, Alan M. Nichol, Cynthia M nard, Joanne L. Moseley, Padraig R. Warde, Charles N. Catton et David A. Jaffray. *Accuracy and sensitivity*

- of finite element model-based deformable registration of the prostate.* Med Phys, vol. 35, no. 9, pages 4019–4025, Sep 2008. (Cité en page 115.)
- [Caldwell *et al.* 2001] C. B. Caldwell, K. Mah, Y. C. Ung, C. E. Danjoux, J. M. Balogh, S. N. Ganguli et L. E. Ehrlich. *Observer variation in contouring gross tumor volume in patients with poorly defined non-small-cell lung tumors on CT : the impact of 18FDG-hybrid PET fusion.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 51, no. 4, pages 923–931, Nov 2001. (Cité en pages 106 et 107.)
- [Chalana & Kim 1997] V. Chalana et Y. Kim. *A methodology for evaluation of boundary detection algorithms on medical images.* IEEE Trans Med Imaging, vol. 16, no. 5, pages 642–652, Oct 1997. (Cité en pages 107, 110, 111, 112 et 115.)
- [Cohen 1960] Jacob Cohen. *A Coefficient of Agreement for Nominal Scales.* Educ Psychol Meas, vol. 20, no. 1, pages 37–46, 1960. (Cité en page 110.)
- [de Steene *et al.* 2002] Jan Van de Steene, Nadine Linthout, Johan de Mey, Vincent Vinh-Hung, Cornelia Claassens, Marc Noppen, Arjan Bel et Guy Storme. *Definition of gross tumor volume in lung cancer : inter-observer variability.* Radiother Oncol, vol. 62, no. 1, pages 37–49, Jan 2002. (Cité en page 106.)
- [Detmer *et al.* 1990] P. R. Detmer, G. Bashein et R. W. Martin. *Matched filter identification of left-ventricular endocardial borders in transeophageal echocardiograms.* IEEE Trans Med Imaging, vol. 9, no. 4, pages 396–404, 1990. (Cité en page 112.)
- [Deurloo *et al.* 2005] Kirsten E I. Deurloo, Roel J H M. Steenbakkers, Lambert J. Zijp, Josien A. de Bois, Peter J C M. Nowak, Coen R N. Rasch et Marcel van Herk. *Quantification of shape variation of prostate and seminal vesicles during external beam radiotherapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 61, no. 1, pages 228–238, Jan 2005. (Cité en pages 110, 112, 115, 116, 117, 118, 123 et 128.)
- [Devic *et al.* 2010] Slobodan Devic, Nada Tomic, Sergio Faria, Sonia Menard, Robert Lisbona et Shirley Lehnert. *Defining radiotherapy target volumes using 18F-fluorodeoxy-glucose positron emission tomography/computed tomography : still a Pandora's box ?* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 78, no. 5, pages 1555–1562, Dec 2010. (Cité en page 107.)
- [Dice 1945] Lee Raymond Dice. *Measures of the Amount of Ecologic Association Between Species.* Ecology, vol. 26, no. 3, pages 297–302, July 1945. (Cité en page 108.)
- [Ehler *et al.* 2009] Eric D. Ehler, Karl Bzdusek et Wolfgang A. Tomé. *A method to automate the segmentation of the GTV and ITV for lung tumors.* Med Dosim, vol. 34, no. 2, pages 145–153, 2009. (Cité en page 130.)
- [Ezhil *et al.* 2008a] Muthuveni Ezhil, Bum Choi, George Starkschall, M Kara Bucci, Sastry Vedam et Peter Balter. *Comparison of rigid and adaptive methods of propagating gross tumor volume through respiratory phases of four-dimensional computed tomography image data set.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 71, no. 1, pages 290–296, May 2008. (Cité en page 130.)
- [Ezhil *et al.* 2008b] Muthuveni Ezhil, George Starkschall, Radhe Mohan, James Cox et Ritsuko Komaki. *Validation of a model-based segmentation approach to propagating normal anatomic regions of interest through the 10 phases of respiration.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 71, no. 3, pages 900–906, Jul 2008. (Cité en page 130.)
- [Ezhil *et al.* 2009] Muthuveni Ezhil, Sastry Vedam, Peter Balter, Bum Choi, Dragan Mirkovic, George Starkschall et Joe Y. Chang. *Determination of patient-specific internal gross tumor volumes for lung cancer using four-dimensional computed tomography.* Radiat Oncol, vol. 4, page 4, 2009. (Cité en pages 65, 66, 109 et 125.)
- [Faria *et al.* 2008] Sergio L. Faria, Sonia Menard, Slobodan Devic, Christian Sirois, Luis Souhami, Robert Lisbona et Carolyn R. Freeman. *Impact of FDG-PET/CT on*

- radiotherapy volume delineation in non-small-cell lung cancer and correlation of imaging stage with pathologic findings*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 70, no. 4, pages 1035–1038, Mar 2008. (Cité en page 131.)
- [Fitton *et al.* 2008] Isabelle Fitton, Roel J H M. Steenbakkers, Kenneth Gilhuijs, Joop C. Duppen, Peter J C M. Nowak, Marcel van Herk et Coen R N. Rasch. *Impact of anatomical location on value of CT-PET co-registration for delineation of lung tumors*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 70, no. 5, pages 1403–1407, Apr 2008. (Cité en pages 106, 107, 113, 118, 126 et 127.)
- [Fox *et al.* 2005] Jana L. Fox, Ramesh Rengan, William O’Meara, Ellen Yorke, Yusuf Erdi, Sadek Nehmeh, Steven A. Leibel et Kenneth E. Rosenzweig. *Does registration of PET and planning CT images decrease interobserver and intraobserver variation in delineating tumor volumes for non-small-cell lung cancer ?* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 62, no. 1, pages 70–75, May 2005. (Cité en pages 106, 107, 109, 113, 126 et 127.)
- [Friedland & Adam 1989] N. Friedland et D. Adam. *Automatic ventricular cavity boundary detection from sequential ultrasound images using simulated annealing*. IEEE Trans Med Imaging, vol. 8, no. 4, pages 344–353, 1989. (Cité en page 112.)
- [Gaede *et al.* 2011] Stewart Gaede, Jason Olsthoorn, Alexander V. Louie, David Palma, Edward Yu, Brian Yaremko, Belal Ahmad, Jeff Chen, Karl Bzdusek et George Rodrigues. *An evaluation of an automated 4D-CT contour propagation tool to define an internal gross tumour volume for lung cancer radiotherapy*. Radiother Oncol, vol. 101, no. 2, pages 322–328, Nov 2011. (Cité en page 130.)
- [Ge *et al.* 2012] Hong Ge, Jing Cai, Chris R. Kelsey et Fang-Fang Yin. *Quantification and Minimization of Uncertainties of Internal Target Volume for Stereotactic Body Radiation Therapy of Lung Cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, Jun 2012. (Cité en page 106.)
- [Gerig *et al.* 2001] AG. Gerig, M. Jomier et M. Chakos. *Valmet : A new validation tool for assessing and improving 3D object segmentation*. In Medical Imaging and Computer-Assisted Intervention MICCAI, pages 516—523, 2001. (Cité en pages 107 et 112.)
- [Giraud *et al.* 2002] Philippe Giraud, Sabine Elles, Sylvie Helfre, Yann De Rycke, Vincent Servois, Marie France Carette, Claude Alzieu, Pierre Yves Bondiau, Bernard Dubray, Emmanuel Touboul, Martin Housset, Jean Claude Rosenwald et Jean Marc Cosset. *Conformal radiotherapy for lung cancer : different delineation of the gross tumor volume (GTV) by radiologists and radiation oncologists*. Radiother Oncol, vol. 62, no. 1, pages 27–36, Jan 2002. (Cité en pages 106, 109, 113, 125 et 126.)
- [Greco *et al.* 2007] Carlo Greco, Kenneth Rosenzweig, Giuseppe Lucio Cascini et Oscar Tamburrini. *Current status of PET/CT for tumour volume definition in radiotherapy treatment planning for non-small cell lung cancer (NSCLC)*. Lung Cancer, vol. 57, no. 2, pages 125–134, Aug 2007. (Cité en page 107.)
- [Grills *et al.* 2007] Inga S. Grills, Di Yan, Quinten C. Black, Ching-Yee O. Wong, Alvaro A. Martinez et Larry L. Kestin. *Clinical implications of defining the gross tumor volume with combination of CT and 18FDG-positron emission tomography in non-small-cell lung cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 67, no. 3, pages 709–719, Mar 2007. (Cité en page 107.)
- [Guckenberger *et al.* 2009] Matthias Guckenberger, Thomas Krieger, Anne Richter, Kurt Baier, Juergen Wilbert, Reinhart A Sweeney et Michael Flentje. *Potential of image-guidance, gating and real-time tracking to improve accuracy in pulmonary stereotactic body radiotherapy*. Radiother Oncol, vol. 91, no. 3, pages 288–295, Jun 2009. (Cité en pages 26, 125, 128, 143 et 168.)

- [Gwet 2008] Kilem Li Gwet. *Computing inter-rater reliability and its variance in the presence of high agreement*. Br J Math Stat Psychol, vol. 61, no. Pt 1, pages 29–48, May 2008. (Cité en page 110.)
- [Hamilton *et al.* 1992] C. S. Hamilton, J. W. Denham, D. J. Joseph, D. S. Lamb, N. A. Spry, A. J. Gray, C. H. Atkinson, C. J. Wynne, A. Abdelaal et P. V. Bydder. *Treatment and planning decisions in non-small cell carcinoma of the lung : an Australasian patterns of practice study*. Clin Oncol (R Coll Radiol), vol. 4, no. 3, pages 141–147, May 1992. (Cité en page 106.)
- [Hanna *et al.* 2010a] G. G. Hanna, A. R. Hounsell et J. M. O’Sullivan. *Geometrical analysis of radiotherapy target volume delineation : a systematic review of reported comparison methods*. Clin Oncol (R Coll Radiol), vol. 22, no. 7, pages 515–525, Sep 2010. (Cité en page 107.)
- [Hanna *et al.* 2010b] Gerard G. Hanna, Kathryn J. Carson, Tom Lynch, Jonathan McAleese, Vivian P. Cosgrove, Ruth L. Eakin, David P. Stewart, Ashraf Zatari, Joe M. O’Sullivan et Alan R. Hounsell. *18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography-based radiotherapy target volume definition in non-small-cell lung cancer : delineation by radiation oncologists vs. joint outlining with a PET radiologist ?* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 78, no. 4, pages 1040–1051, Nov 2010. (Cité en page 107.)
- [Hanna *et al.* 2012] G. G. Hanna, J. R. van Sörnsen de Koste, M. R. Dahele, K. J. Carson, C J A. Haasbeek, R. Migchielsen, A. R. Hounsell et S. Senan. *Defining Target Volumes for Stereotactic Ablative Radiotherapy of Early-stage Lung Tumours : A Comparison of Three-dimensional (18)F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Four-dimensional Computed Tomography*. Clin Oncol (R Coll Radiol), vol. 24, no. 6, pages e71–e80, Aug 2012. (Cité en pages 130 et 131.)
- [Harris *et al.* 2009] Emma J. Harris, Ellen M. Donovan, John R. Yarnold, Charlotte E. Coles, Philip M. Evans et I. M. P. O. R. T Trial Management Group . *Characterization of target volume changes during breast radiotherapy using implanted fiducial markers and portal imaging*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 73, no. 3, pages 958–966, Mar 2009. (Cité en page 107.)
- [Hurkmans *et al.* 2001] C. W. Hurkmans, J. H. Borger, B. R. Pieters, N. S. Russell, E. P. Jansen et B. J. Mijnheer. *Variability in target volume delineation on CT scans of the breast*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 50, no. 5, pages 1366–1372, Aug 2001. (Cité en page 109.)
- [Hurkmans *et al.* 2009] Coen Hurkmans, Marjan Admiraal, Maurice van der Sangen et Ingrid Dijkmans. *Significance of breast boost volume changes during radiotherapy in relation to current clinical interobserver variations*. Radiother Oncol, vol. 90, no. 1, pages 60–65, Jan 2009. (Cité en page 109.)
- [Huttenlocher *et al.* 1993] D.P. Huttenlocher, G.A. Klanderman et W.J. Rucklidge. *Comparing images using the Hausdorff distance*. IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell, vol. 15, no. 9, pages 850–863, 1993. (Cité en page 112.)
- [Jaccard 1901] Paul Jaccard. *Étude comparative de la distribution florale dans une portion des Alpes et des Jura*. Bulletin de la Société Vaudoise des Sciences Naturelles, vol. 37, pages 547–579, 1901. (Cité en page 108.)
- [Kepka *et al.* 2007] Lucyna Kepka, Krzysztof Bujko, Dariusz Garmol, Jakub Palucki, Agnieszka Zolciak-Siwinska, Zuzanna Guzel-Szczepiorkowska, Lucyna Pietrzak, Katarzyna Komosinska, Arkadiusz Sprawka et Anna Garbaczewska. *Delineation variation of lymph node stations for treatment planning in lung cancer radiotherapy*. Radiother Oncol, vol. 85, no. 3, pages 450–455, Dec 2007. (Cité en page 106.)

- [Kim *et al.* 2012] Hak Soo Kim, Samuel B. Park, Simon S. Lo, James I. Monroe et Jason W. Sohn. *Bidirectional local distance measure for comparing segmentations*. Med Phys, vol. 39, no. 11, pages 6779–6790, Nov 2012. (Cité en page 130.)
- [Kouwenhoven *et al.* 2009] Erik Kouwenhoven, Marina Giezen et Henk Struikmans. *Measuring the similarity of target volume delineations independent of the number of observers*. Phys Med Biol, vol. 54, no. 9, pages 2863–2873, May 2009. (Cité en pages 109 et 110.)
- [Landis *et al.* 2007] Daniel M. Landis, Weixiu Luo, Jun Song, Jennifer R. Bellon, Rinaa S. Punglia, Julia S. Wong, Joseph H. Killoran, Rebecca Gelman et Jay R. Harris. *Variability among breast radiation oncologists in delineation of the postsurgical lumpectomy cavity*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 67, no. 5, pages 1299–1308, Apr 2007. (Cité en page 109.)
- [Li *et al.* 2009] X Allen Li, An Tai, Douglas W. Arthur, Thomas A. Buchholz, Shannon Macdonald, Lawrence B. Marks, Jean M. Moran, Lori J. Pierce, Rachel Rabinovitch, Alphonse Taghian, Frank Vicini, Wendy Woodward, Julia R. White, Radiation Therapy Oncology Group Multi-Institutional et Multiobserver Study. *Variability of target and normal structure delineation for breast cancer radiotherapy : an RTOG Multi-Institutional and Multiobserver Study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 73, no. 3, pages 944–951, Mar 2009. (Cité en pages 109, 111, 115 et 116.)
- [Louie *et al.* 2010] Alexander V Louie, George Rodrigues, Jason Olsthoorn, David Palma, Edward Yu, Brian Yaremko, Belal Ahmad, Inge Aivas et Stewart Gaede. *Inter-observer and intra-observer reliability for lung cancer target volume delineation in the 4D-CT era*. Radiother Oncol, vol. 95, no. 2, pages 166–171, May 2010. (Cité en pages 106, 108, 109, 113, 126, 127 et 131.)
- [Lu *et al.* 2006] Weiguo Lu, Gustavo H. Olivera, Quan Chen, Ming-Li Chen et Kenneth J. Ruchala. *Automatic re-contouring in 4D radiotherapy*. Phys Med Biol, vol. 51, no. 5, pages 1077–1099, Mar 2006. (Cité en page 130.)
- [MacManus *et al.* 2009] Michael MacManus, Ursula Nestle, Kenneth E. Rosenzweig, Ignasi Carrio, Cristina Messa, Otakar Belohlavek, Massimo Danna, Tomio Inoue, Elizabeth Deniaud-Alexandre, Stefano Schipani, Naoyuki Watanabe, Maurizio Dondi et Branislav Jeremic. *Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning : IAEA expert report 2006-2007*. Radiother Oncol, vol. 91, no. 1, pages 85–94, Apr 2009. (Cité en page 131.)
- [Mancosu *et al.* 2010] Pietro Mancosu, Roberto Sghedoni, Valentino Bettinardi, Mark Anthony Aquilina, Piera Navarria, Giovanni Mauro Cattaneo, Nadia Di Muzio, Luca Cozzi et Marta Scorsetti. *Semiautomatic technique for defining the internal gross tumor volume of lung tumors close to liver/spleen cupola by 4D-CT*. Med Phys, vol. 37, no. 9, pages 4572–4576, Sep 2010. (Cité en pages 65, 66 et 125.)
- [Maurer *et al.* 2003] Calvin R. Maurer Jr., Rensheng Qi et Vijay Raghavan. *A Linear Time Algorithm for Computing Exact Euclidean Distance Transforms of Binary Images in Arbitrary Dimensions*. IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell, vol. 25, no. 2, pages 265–270, feb 2003. (Cité en page 117.)
- [Morarji *et al.* 2012] Kavita Morarji, Allan Fowler, Shalini K. Vinod, Ivan Ho Shon et Jerome M. Laurence. *Impact of FDG-PET on lung cancer delineation for radiotherapy*. J Med Imaging Radiat Oncol, vol. 56, no. 2, pages 195–203, Apr 2012. (Cité en page 107.)
- [Nakamura *et al.* 2008] Mitsuhiro Nakamura, Yuichiro Narita, Yukinori Matsuo, Masaru Narabayashi, Manabu Nakata, Shinsuke Yano, Yuki Miyabe, Kiyotomo Matsugi, Akira Sawada, Yoshiki Norihisa, Takashi Mizowaki, Yasushi Nagata et Masahiro

- Hiraoka. *Geometrical differences in target volumes between slow CT and 4D CT imaging in stereotactic body radiotherapy for lung tumors in the upper and middle lobe*. Med Phys, vol. 35, no. 9, pages 4142–4148, Sep 2008. (Cité en page 125.)
- [Nehmeh *et al.* 2002] S. A. Nehmeh, Y. E. Erdi, C. C. Ling, K. E. Rosenzweig, O. D. Squire, L. E. Braban, E. Ford, K. Sidhu, G. S. Mageras, S. M. Larson et J. L. Humm. *Effect of respiratory gating on reducing lung motion artifacts in PET imaging of lung cancer*. Med Phys, vol. 29, no. 3, pages 366–371, Mar 2002. (Cité en page 131.)
- [Nestle *et al.* 1999] U. Nestle, K. Walter, S. Schmidt, N. Licht, C. Nieder, B. Motaref, D. Hellwig, M. Niewald, D. Ukena, C. M. Kirsch, G. W. Sybrecht et K. Schnabel. *18F-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer : high impact in patients with atelectasis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 44, no. 3, pages 593–597, Jun 1999. (Cité en page 131.)
- [Orban de Xivry *et al.* 2007] Jonathan Orban de Xivry, Guillaume Janssens, Geert Bosmans, Mathieu De Craene, André Dekker, Jeroen Buijsen, Angela van Baardwijk, Dirk De Ruyscher, Benoit Macq et Philippe Lambin. *Tumour delineation and cumulative dose computation in radiotherapy based on deformable registration of respiratory correlated CT images of lung cancer patients*. Radiother Oncol, vol. 85, no. 2, pages 232–238, Nov 2007. (Cité en page 130.)
- [Pan *et al.* 2007] Tinsu Pan, Xiaojun Sun et Dershan Luo. *Improvement of the cine-CT based 4D-CT imaging*. Med Phys, vol. 34, no. 11, pages 4499–4503, Nov 2007. (Cité en pages 66 et 125.)
- [Persson *et al.* 2012] G. F. Persson, D. E. Nygaard, C. Hollensen, P. Munck af Rosenschöld, L. S. Mouritsen, A. K. Due, A. K. Berthelsen, J. Nyman, E. Markova, A. P. Roed, H. Roed, S. Korreman et L. Specht. *Interobserver delineation variation in lung tumour stereotactic body radiotherapy*. Br J Radiol, vol. 85, no. 1017, pages e654–e660, Sep 2012. (Cité en pages 106, 109, 112, 113, 115, 125, 126, 127 et 128.)
- [Persson 2011] Gitte Fredberg Persson. *Uncertainties in target definition for radiotherapy of peripheral lung tumours*. PhD thesis, 2011. (Cité en page 112.)
- [Petersen *et al.* 2007] Ross P. Petersen, Pauline T. Truong, Hosam A. Kader, Eric Berthelet, Junella C. Lee, Michelle L. Hilts, Adam S. Kader, Wayne A. Beckham et Ivo A. Olivetto. *Target volume delineation for partial breast radiotherapy planning : clinical characteristics associated with low interobserver concordance*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 69, no. 1, pages 41–48, Sep 2007. (Cité en page 109.)
- [Ragan *et al.* 2005] Dustin Ragan, George Starkschall, Todd McNutt, Michael Kaus, Thomas Guerrero et Craig W. Stevens. *Semiautomated four-dimensional computed tomography segmentation using deformable models*. Med Phys, vol. 32, no. 7, pages 2254–2261, Jul 2005. (Cité en page 130.)
- [Rasch *et al.* 1999] C. Rasch, I. Barillot, P. Remeijer, A. Touw, M. van Herk et J. V. Lebesque. *Definition of the prostate in CT and MRI : a multi-observer study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 43, no. 1, pages 57–66, Jan 1999. (Cité en page 109.)
- [Remeijer *et al.* 1999] P. Remeijer, C. Rasch, J. V. Lebesque et M. van Herk. *A general methodology for three-dimensional analysis of variation in target volume delineation*. Med Phys, vol. 26, no. 6, pages 931–940, Jun 1999. (Cité en pages 110, 112 et 116.)
- [Rietzel *et al.* 2008] Eike Rietzel, Arthur K Liu, George T Y Chen et Noah C Choi. *Maximum-intensity volumes for fast contouring of lung tumors including respiratory motion in 4DCT planning*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 71, no. 4, pages 1245–1252, Jul 2008. (Cité en pages 65, 66 et 125.)
- [Rohlfing & Maurer 2005] T. Rohlfing et Jr. Maurer C.R. *Shape-Based Averaging for Combination of Multiple Segmentations*. Image Processing, IEEE Transactions on, vol. 16, no. 1, pages 153–161, 2005. (Cité en pages 115 et 117.)

- [Sarrut *et al.* 2013] David Sarrut, Simon Rit, Line Claude, Romulo Pinho, Graham Pitson, Gauthier Bouilhol et Rod Lynch. *Learning directional relative positions between mediastinal lymph node stations and organs*. 2013. Submitted. (Cité en page 130.)
- [Seki *et al.* 2007] Satoshi Seki, Etsuo Kunieda, Atsuya Takeda, Tomoaki Nagaoka, Hos-sain M. Deloar, Takatsugu Kawase, Junichi Fukada, Osamu Kawaguchi, Minoru Uematsu et Atsushi Kubo. *Differences in the definition of internal target volumes using slow CT alone or in combination with thin-slice CT under breath-holding conditions during the planning of stereotactic radiotherapy for lung cancer*. *Radiother Oncol*, vol. 85, no. 3, pages 443–449, Dec 2007. (Cité en page 106.)
- [Senan & De Ruyscher 2005] Suresh Senan et Dirk De Ruyscher. *Critical review of PET-CT for radiotherapy planning in lung cancer*. *Crit Rev Oncol Hematol*, vol. 56, no. 3, pages 345–351, Dec 2005. (Cité en pages 107 et 131.)
- [Senan *et al.* 1999] S. Senan, J. van Sörnsen de Koste, M. Samson, H. Tankink, P. Jansen, P. J. Nowak, A. D. Krol, P. Schmitz et F. J. Lagerwaard. *Evaluation of a target contouring protocol for 3D conformal radiotherapy in non-small cell lung cancer*. *Radiother Oncol*, vol. 53, no. 3, pages 247–255, Dec 1999. (Cité en page 106.)
- [Seppenwoolde *et al.* 2002] Yvette Seppenwoolde, Hiroki Shirato, Kei Kitamura, Shinichi Shimizu, Marcel van Herk, Joos V Lebesque et Kazuo Miyasaka. *Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 53, no. 4, pages 822–834, Jul 2002. (Cité en pages 26, 125, 129, 162 et 208.)
- [Sonke *et al.* 2009] Jan-Jakob Sonke, Maddalena Rossi, Jochem Wolthaus, Marcel van Herk, Eugene Damen et Jose Belderbos. *Frameless stereotactic body radiotherapy for lung cancer using four-dimensional cone beam CT guidance*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 74, no. 2, pages 567–574, Jun 2009. (Cité en pages 124, 128, 143, 164 et 166.)
- [Speight *et al.* 2011] Richard Speight, Jonathan Sykes, Rebecca Lindsay, Kevin Franks et David Thwaites. *The evaluation of a deformable image registration segmentation technique for semi-automating internal target volume (ITV) production from 4DCT images of lung stereotactic body radiotherapy (SBRT) patients*. *Radiother Oncol*, vol. 98, no. 2, pages 277–283, Feb 2011. (Cité en pages 111, 115, 116 et 130.)
- [Spratt *et al.* 2010] Daniel E. Spratt, Roberto Diaz, James McElmurray, Ildiko Csiki, Dennis Duggan, Bo Lu et Dominique Delbeke. *Impact of FDG PET/CT on delineation of the gross tumor volume for radiation planning in non-small-cell lung cancer*. *Clin Nucl Med*, vol. 35, no. 4, pages 237–243, Apr 2010. (Cité en page 107.)
- [Steenbakkers *et al.* 2005] Roel J H M Steenbakkers, Joop C Duppen, Isabelle Fitton, Kirsten E I Deurloo, Lambert Zijp, Apollonia L J Uitterhoeve, Patrick T R Rodrigus, Gijsbert W P Kramer, Johan Bussink, Katrien De Jaeger, José S A Belderbos, Augustinus A M Hart, Peter J C M Nowak, Marcel van Herk et Coen R N Rasch. *Observer variation in target volume delineation of lung cancer related to radiation oncologist-computer interaction : a 'Big Brother' evaluation*. *Radiother Oncol*, vol. 77, no. 2, pages 182–190, Nov 2005. (Cité en pages 106 et 126.)
- [Steenbakkers *et al.* 2006] Roel J H M Steenbakkers, Joop C Duppen, Isabelle Fitton, Kirsten E I Deurloo, Lambert J Zijp, Emile F I Comans, Apollonia L J Uitterhoeve, Patrick T R Rodrigus, Gijsbert W P Kramer, Johan Bussink, Katrien De Jaeger, José S A Belderbos, Peter J C M Nowak, Marcel van Herk et Coen R N Rasch. *Reduction of observer variation using matched CT-PET for lung cancer delineation : a three-dimensional analysis*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 64, no. 2, pages 435–448, Feb 2006. (Cité en pages 106, 107, 109, 111, 113, 118, 125, 126 et 127.)

- [Struikmans *et al.* 2005] Henk Struikmans, Carla Wárlám-Rodenhuis, Tanja Stam, Gerard Stapper, Robbert J H A. Tersteeg, Gijsbert H. Bol et Cornelis P J. Raaijmakers. *Interobserver variability of clinical target volume delineation of glandular breast tissue and of boost volume in tangential breast irradiation*. *Radiother Oncol*, vol. 76, no. 3, pages 293–299, Sep 2005. (Cité en page 109.)
- [Tralins *et al.* 2002] Kevin S. Tralins, James G. Douglas, Keith J. Stelzer, David A. Mankoff, Daniel L. Silbergeld, Robert C. Rostomily, Sharon Hummel, Jeff Scharnhorst, Kenneth A. Krohn, Alexander M. Spence et Robert Rostomilly. *Volumetric analysis of 18F-FDG PET in glioblastoma multiforme : prognostic information and possible role in definition of target volumes in radiation dose escalation*. *J Nucl Med*, vol. 43, no. 12, pages 1667–1673, Dec 2002. (Cité en page 108.)
- [Tyng *et al.* 2009] Chiang J. Tyng, Rubens Chojniak, Paula N V. Pinto, Marcelle A. Borba, Almir G V. Bitencourt, Ricardo C. Fogaroli, Douglas G. Castro et Paulo E. Novaes. *Conformal radiotherapy for lung cancer : interobservers' variability in the definition of gross tumor volume between radiologists and radiotherapists*. *Radiat Oncol*, vol. 4, page 28, 2009. (Cité en page 106.)
- [Underberg *et al.* 2005] René W M Underberg, Frank J Lagerwaard, Ben J Slotman, Johan P Cuijpers et Suresh Senan. *Use of maximum intensity projections (MIP) for target volume generation in 4DCT scans for lung cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 63, no. 1, pages 253–260, Sep 2005. (Cité en pages 65, 66 et 125.)
- [van Baardwijk *et al.* 2007] Angela van Baardwijk, Geert Bosmans, Liesbeth Boersma, Jerroen Buijsen, Stofferinus Wanders, Monique Hochstenbag, Robert-Jan van Suylen, André Dekker, Cary Dehing-Oberije, Ruud Houben, Søren M. Bentzen, Marinus van Kroonenburgh, Philippe Lambin et Dirk De Ruysscher. *PET-CT-based auto-contouring in non-small-cell lung cancer correlates with pathology and reduces interobserver variability in the delineation of the primary tumor and involved nodal volumes*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 68, no. 3, pages 771–778, Jul 2007. (Cité en pages 106, 107, 109, 113, 126 et 127.)
- [van Dam *et al.* 2010] Iris E. van Dam, John R. van Sörnsen de Koste, Gerard G. Hanna, Rebecca Muirhead, Ben J. Slotman et Suresh Senan. *Improving target delineation on 4-dimensional CT scans in stage I NSCLC using a deformable registration tool*. *Radiother Oncol*, vol. 96, no. 1, pages 67–72, Jul 2010. (Cité en pages 106, 113, 125, 126 et 130.)
- [van Herk *et al.* 2000] M. van Herk, P. Remeijer, C. Rasch et J. V. Lebesque. *The probability of correct target dosage : dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 47, no. 4, pages 1121–1135, Jul 2000. (Cité en pages 120, 125, 162, 163, 164, 165, 169, 180 et 191.)
- [van Herk *et al.* 2003] Marcel van Herk, Marnix Witte, Joris van der Geer, Christoph Schneider et Joos V Lebesque. *Biologic and physical fractionation effects of random geometric errors*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 57, no. 5, pages 1460–1471, Dec 2003. (Cité en pages 125, 165, 166, 167 et 175.)
- [Viera & Garrett 2005] Anthony J. Viera et Joanne M. Garrett. *Understanding interobserver agreement : the kappa statistic*. *Fam Med*, vol. 37, no. 5, pages 360–363, May 2005. (Cité en page 110.)
- [Voroney *et al.* 2006] Jon-Paul Voroney, Kristy K. Brock, Cynthia Eccles, Masoom Haider et Laura A. Dawson. *Prospective comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging for liver cancer delineation using deformable image registration*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 66, no. 3, pages 780–791, Nov 2006. (Cité en page 109.)

- [Vorwerk *et al.* 2009] Hilke Vorwerk, Gabriele Beckmann, Michael Bremer, Maria Degen, Barbara Dietl, Rainer Fietkau, Tammo Gsänger, Robert Michael Hermann, Markus Karl Alfred Herrmann, Ulrike Höller, Michael van Kampen, Wolfgang Körber, Burkhard Maier, Thomas Martin, Michael Metz, Ronald Richter, Birgit Siekmeyer, Martin Steder, Daniela Wagner, Clemens Friedrich Hess, Elisabeth Weiss et Hans Christiansen. *The delineation of target volumes for radiotherapy of lung cancer patients*. *Radiother Oncol*, vol. 91, no. 3, pages 455–460, Jun 2009. (Cité en pages 106, 109, 113, 125 et 126.)
- [Warfield *et al.* 2004] Simon K. Warfield, Kelly H. Zou et William M. Wells. *Simultaneous truth and performance level estimation (STAPLE) : an algorithm for the validation of image segmentation*. *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 23, no. 7, pages 903–921, Jul 2004. (Cité en pages 110 et 115.)
- [White *et al.* 2009] E. A. White, K. K. Brock, D. A. Jaffray et C. N. Catton. *Inter-observer variability of prostate delineation on cone beam computerised tomography images*. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, vol. 21, no. 1, pages 32–38, Feb 2009. (Cité en pages 111 et 115.)
- [Williams 1976] G. W. Williams. *Comparing the joint agreement of several raters with another rater*. *Biometrics*, vol. 32, no. 3, pages 619–627, Sep 1976. (Cité en page 110.)
- [Wolthaus *et al.* 2005] J W H. Wolthaus, M. van Herk, S. H. Muller, J S A. Belderbos, J. V. Lebesque, J. A. de Bois, M M G. Rossi et E M F. Damen. *Fusion of respiration-correlated PET and CT scans : correlated lung tumour motion in anatomical and functional scans*. *Phys Med Biol*, vol. 50, no. 7, pages 1569–1583, Apr 2005. (Cité en pages 64 et 131.)
- [Wolthaus *et al.* 2008] Jochem W H Wolthaus, Jan-Jakob Sonke, Marcel van Herk, José S A Belderbos, Maddalena M G Rossi, Joos V Lebesque et Eugène M F Damen. *Comparison of different strategies to use four-dimensional computed tomography in treatment planning for lung cancer patients*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 70, no. 4, pages 1229–1238, Mar 2008. (Cité en pages 29, 31, 126 et 167.)
- [Yang *et al.* 2008] Wenfeng Yang, Zheng Fu, Jinming Yu, Shuanghu Yuan, Baijiang Zhang, Daotang Li, Ligang Xing, Dongbo Zhao, Dianbin Mu, Xiaorong Sun, Yufang Fang, Yong Huang, Yong Huang et Wanhui Li. *Value of PET/CT versus enhanced CT for locoregional lymph nodes in non-small cell lung cancer*. *Lung Cancer*, vol. 61, no. 1, pages 35–43, Jul 2008. (Cité en page 106.)
- [Zamora *et al.* 2010] David A Zamora, Adam C Riegel, Xiaojun Sun, Peter Balter, George Starkschall, Osama Mawlawi et Tinsu Pan. *Thoracic target volume delineation using various maximum-intensity projection computed tomography image sets for radiotherapy treatment planning*. *Med Phys*, vol. 37, no. 11, pages 5811–5820, Nov 2010. (Cité en pages 65 et 131.)
- [Zijdenbos *et al.* 1994] A. P. Zijdenbos, B. M. Dawant, R. A. Margolin et A. C. Palmer. *Morphometric analysis of white matter lesions in MR images : method and validation*. *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 13, no. 4, pages 716–724, 1994. (Cité en page 110.)
- [Zou *et al.* 2004a] Kelly H. Zou, Simon K. Warfield, Aditya Baharatha, Clare Tempany, Michael R. Kaus, Steven J. Haker, William M. Wells, Ferenc A. Jolesz et Ron Kikinis. *Statistical Validation of Image Segmentation Quality Based on a Spatial Overlap Index*. *Acad Radiol*, vol. 11, pages 178–189, 2004. (Cité en page 110.)
- [Zou *et al.* 2004b] Kelly H. Zou, William M Wells 3rd, Ron Kikinis et Simon K. Warfield. *Three validation metrics for automated probabilistic image segmentation of brain tumours*. *Stat Med*, vol. 23, no. 8, pages 1259–1282, Apr 2004. (Cité en pages 107 et 110.)

Évaluation de la compression abdominale

Sommaire

4.1	Introduction	142
4.1.1	La radiothérapie en conditions stéréotaxiques extra-crâniennes	142
4.1.2	La compression abdominale	144
4.2	Contribution	145
4.2.1	Résumé de l'article	145
4.3	Conclusion du chapitre	155
	Bibliographie	155

4.1 Introduction

Le taux de survie des patients atteints d'un CBNPC dépend du stade de la maladie. Pour les CBNPC de stade I (T1-T2N0M0), la chirurgie constitue le traitement de référence avec des taux de contrôle local d'environ 90 % et des taux de survie à 5 ans supérieurs à 65 % [Martini *et al.* 1995, Nesbitt *et al.* 1995, Chang & Sugarbaker 2003]. Cependant, environ 15 % des patients sont déclarés inopérables, soit par refus des patients, soit, dans la majorité des cas, en raison de maladies coexistantes à l'origine d'une capacité respiratoire réduite [Baumann *et al.* 2009]. Dans ce cas, la radiothérapie peut être proposée. Malheureusement, la radiothérapie conformationnelle classique est associée à de faibles taux de contrôle local (30 % à 70 %) et les taux de survie à 5 ans ne dépassent pas 30 % [Dosoretz *et al.* 1993, Qiao *et al.* 2003]. La limitation de l'escalade de dose en radiothérapie conformationnelle classique est à l'origine de ces faibles taux de contrôle local [Sibley 1998, Qiao *et al.* 2003]. En effet, il a été montré que des doses maximales à peine supérieures à 80 Gy semblent être tolérables alors que des doses de plus de 90 Gy sont nécessaires à un contrôle local optimal mais sont associées à des toxicités inacceptables [Bradley 2005]. En revanche, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques extra-crâniennes (SBRT)¹ est une technique qui permet de minimiser la dose aux tissus sains afin d'augmenter la dose par fraction et de délivrer des doses biologiques équivalentes² jusqu'à deux fois supérieures à celles délivrées en radiothérapie conformationnelle classique. Cette technique constitue une alternative efficace à la chirurgie pour les CBNPC de stade I puisque des taux de contrôle local supérieurs à 90 % sont décrits dans la littérature [Nagata *et al.* 2005, McGarry *et al.* 2005, Nyman *et al.* 2006, Hoyer *et al.* 2006, Zimmermann *et al.* 2006, Timmerman *et al.* 2007, Onishi *et al.* 2007, Hof *et al.* 2007, Baumann *et al.* 2009, Timmerman *et al.* 2010, Ricardi *et al.* 2010, Martin & Gaya 2010]. Ce chapitre décrit le principe de la SBRT ainsi qu'une étude visant à évaluer un système de limitation des mouvements respiratoires associé à ce type de traitement.

4.1.1 La radiothérapie en conditions stéréotaxiques extra-crâniennes

À l'origine développée pour la chirurgie de lésions intracrâniennes, la stéréotaxie correspond à la localisation d'une région d'intérêt à l'aide d'un repère solide du patient, indépendant des coordonnées de la salle de traitement [Leksell 1949]. Cette technique de localisation a rapidement été associée à la radiothérapie [Leksell 1951, Leksell 1983, Lutz *et al.* 1988], permettant de minimiser l'exposition des tissus sains afin de délivrer des doses curatives selon un schéma hypo-fractionné, c'est-à-dire en moins de 5 séances. La radiothérapie stéréotaxique a ensuite été transposée à des localisations extra-crâniennes [Lax *et al.* 1994, Blomgren *et al.* 1995].

Dans le cas de lésions pulmonaires, la minimisation de l'exposition des tissus sains implique que seules les tumeurs de stade I (T1-T2N0M0) avec un diamètre inférieur à 5-7 cm sont traitées par SBRT. De plus, la délivrance de telles doses par fraction (doses biologiques équivalentes supérieures à 100 Gy [Hiraoka *et al.* 2007, Takeda *et al.* 2009, Videtic *et al.* 2009]) nécessite une très haute précision de repositionnement et une gestion robuste du mouvement respiratoire, avec un haut niveau de conformation de la dose et de faibles marges de sécurité [De Ruysscher *et al.* 2010].

Ce type de traitement peut être délivré au moyen d'un accélérateur linéaire classique. L'immobilisation du patient peut alors être réalisée à l'aide de divers systèmes [Benedict *et al.* 2010] comme par exemple des cadres stéréotaxiques, munis d'un système de

1. En anglais : stereotactic body radiation therapy

2. Dose ayant un effet biologique équivalent avec un fractionnement de 2 Gy/séance

repérage indépendant (voir Figure 4.1) [Lax *et al.* 1994, Blomgren *et al.* 1995] ou des systèmes de contention à vide [Baba *et al.* 2009]. Cependant, ces systèmes ne doivent pas être utilisés comme seule technique de positionnement. Ainsi, l'utilisation quotidienne de systèmes d'imagerie embarqués tels que le CBCT³ [Jaffray *et al.* 1999] est fortement recommandée pour ce type de traitements [Benedict *et al.* 2010] afin d'affiner le repositionnement [Purdie *et al.* 2007, Grills *et al.* 2008, Guckenberger *et al.* 2009, Bissonnette *et al.* 2009b]. Ils permettent de positionner précisément la tumeur dans le champ d'irradiation prévu et sont même parfois jugés suffisants pour garantir une précision de la délivrance de la dose satisfaisante sans avoir recours à l'utilisation de cadres stéréotaxiques [Sonke *et al.* 2009].

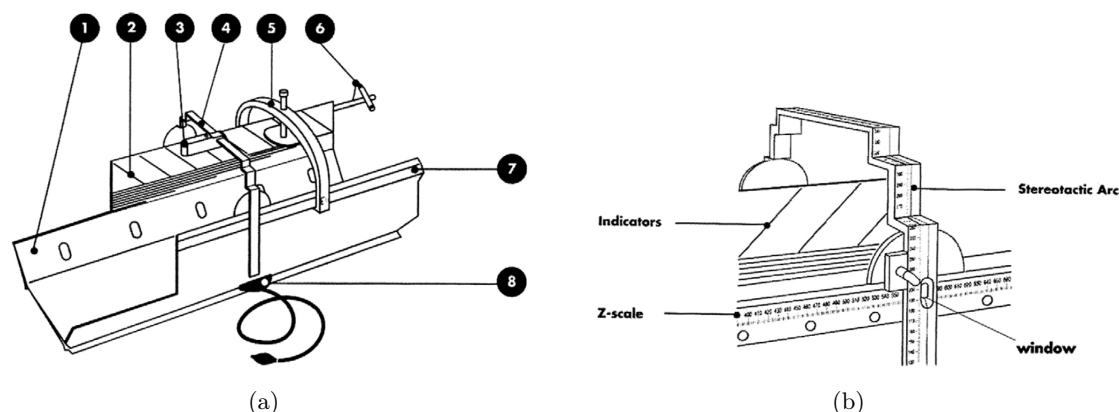


FIGURE 4.1 – Cadre de stéréotaxie extra-crânienne. (a) Vue générale : (1) cadre, (2) système de repérage radio-opaque pour le scanner, (3) lasers thoraciques de repositionnement à l'aide de tatouages sur le patient, (4) arc stéréotaxique, (5) compression abdominale, (6) laser de jambe de repositionnement du patient à l'aide de tatouages sur le patient, (7) graduation longitudinale et (8) correcteur d'assiette [Elekta]. (b) Détail du système de repérage [Elekta].

Des systèmes dédiés tels que le Cyberknife (Accuray) [Adler *et al.* 1997, Collins *et al.* 2007, Collins *et al.* 2009, Bibault *et al.* 2012] ou Vero (BrainLAB-MHI) [Kamino *et al.* 2006, Depuydt *et al.* 2013] peuvent aussi être utilisés pour l'irradiation en conditions stéréotaxiques extra-crâniennes. Dans ce cas, aucun système de contention particulier n'est requis. Avant chaque séance, le système établit la correspondance entre le mouvement de la lésion et les mouvements externes du patient grâce à l'acquisition d'images radiographiques orthogonales couplées au suivi de réflecteurs infrarouges placés sur le thorax du patient. Lors de l'irradiation, le système est capable de suivre en temps réel les mouvements de la lésion (*tracking*) en ajustant la position du faisceau en fonction de la position des réflecteurs externes. Le modèle de corrélation entre le mouvement de la lésion et les mouvements externes est contrôlé régulièrement au cours d'une séance de traitement et ajusté si nécessaire.

Bien que la pénombre de la dose soit relativement large dans le poumon (par rapport aux tissus mous), un niveau de conformation optimal est atteint grâce à la prescription de la dose sur une faible isodose. En effet, comme le montre la Figure 4.2, la conformation est faite de façon à ce que l'isodose entourant le volume cible se situe dans une zone de fort gradient de dose. Ainsi, la décroissance de la dose due à la pénombre, commence à l'intérieur du volume cible pour être très importante à l'extérieur. Typiquement, la dose est prescrite sur une isodose de 70 % à 80 % alors qu'en radiothérapie classique, elle

3. En anglais : cone-beam computed tomography

est habituellement prescrite sur l'isodose 95 %. De plus, le GTV est souvent assimilé au CTV (aucune marge n'est ajoutée pour prendre en compte les extensions microscopiques de la maladie) [Timmerman *et al.* 2006, Videtic *et al.* 2009, Timmerman *et al.* 2010] car la combinaison d'une faible isodose de prescription avec de fortes doses par fraction et une pénombre plus large dans le tissu pulmonaire est supposée assurer la couverture dosimétrique des extensions microscopiques [Grills *et al.* 2007, van Loon *et al.* 2012].

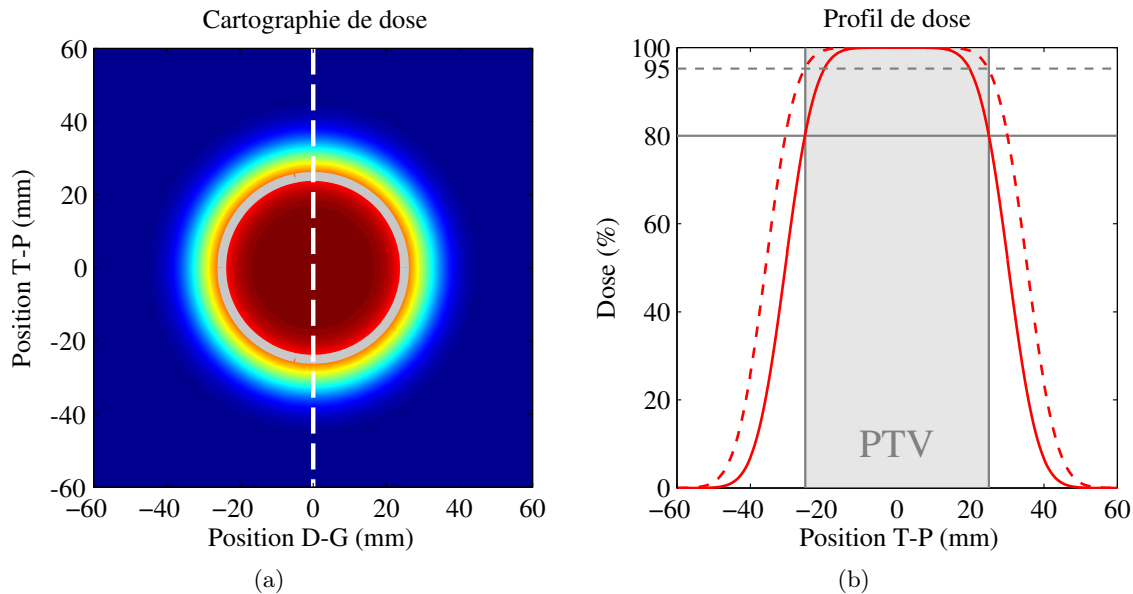


FIGURE 4.2 – Mode de prescription de la dose en SBRT : prescription sur une faible isodose de 80 %. (a) Carte de dose avec en gris le volume cible et en pointillés la direction du profil tracé en (b). (b) Profil de dose pour une prescription sur (trait plein) une faible isodose (80 %) comparée à une prescription sur (pointillés) une haute isodose (95 %). Abréviations : T-P = tête-pieds, D-G = droite-gauche.

La connaissance précise de la position et de la forme du GTV au cours du cycle respiratoire est essentielle lors de la planification de traitement en SBRT. Pour cela, l'utilisation de la TDM 4D est recommandée (voir chapitre 2). Cependant, le niveau de précision requis dans la délivrance de la dose implique que les images utilisées pour la planification ne doivent pas présenter d'artéfacts [Benedict *et al.* 2010]. Une stratégie largement utilisée avec les accélérateurs linéaires classiques consiste à irradier l'ITV, c'est-à-dire le volume parcouru par le GTV en mouvement et l'image MIP peut être utilisée pour la définition de l'ITV (voir 2.1.3.2).

4.1.2 La compression abdominale

Une compression abdominale peut être ajoutée au cadre stéréotaxique (voir Figure 4.3) afin de réduire l'amplitude du mouvement tumoral ainsi que les volumes irradiés [Wulf *et al.* 2000, Keall *et al.* 2006]. Cependant, ce dispositif est inconfortable et peut générer de l'anxiété chez les patients qui peut se traduire par une augmentation de la variabilité du mouvement respiratoire [Bissonnette *et al.* 2009a]. De plus, la compression abdominale est inutilisable pour des patients obèses. Au Centre Léon Bérard, il est estimé que son utilisation allonge le temps de préparation du traitement d'environ 45 minutes et le temps d'occupation journalière de la salle de traitement d'environ 10 minutes par rapport à des traitements conventionnels.

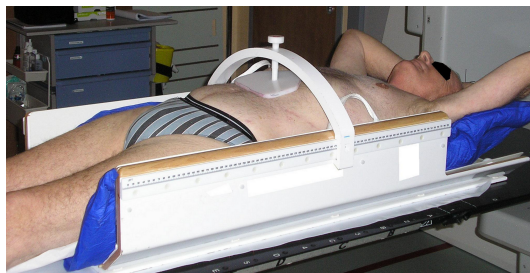


FIGURE 4.3 – Photo d'un patient lors de la mise en place de la compression abdominale.

La compression abdominale a un impact variable sur l'amplitude du mouvement tumoral en fonction de la localisation dans les poumons. Son efficacité pour la réduction de l'amplitude du mouvement de tumeurs pulmonaires a été évaluée dans plusieurs études [Negoro *et al.* 2001, Heinzerling *et al.* 2008, Han *et al.* 2010, Bengua *et al.* 2010]. Cependant, ces études ne donnent pas de résultats tridimensionnels [Negoro *et al.* 2001], en fonction de la localisation dans le poumon [Negoro *et al.* 2001, Heinzerling *et al.* 2008, Han *et al.* 2010] ou donnent des résultats contradictoires [Bengua *et al.* 2010]. L'impact dosimétrique de la compression abdominale sur le tissu pulmonaire sain irradié a aussi été étudié par [Kontriso *et al.* 2006] mais les résultats ne sont pas donnés en fonction de la localisation dans le poumon.

4.2 Contribution

L'étude présentée ici a fait l'objet d'un article de conférence internationale [Bouilhol *et al.* 2010], de communications orales [Bouilhol *et al.* 2011, Thengumpallil *et al.* 2010], et d'un article de revue internationale [Bouilhol *et al.* 2013]. Ce dernier est reproduit ci-après en version originale. Il est publié en anglais, l'étude sera donc d'abord décrite et les résultats obtenus résumés.

4.2.1 Résumé de l'article

Objectif : L'étude a pour objectif d'évaluer la pertinence de l'utilisation de la compression abdominale en fonction de la localisation dans le poumon, d'un point de vue géométrique en trois dimensions et d'un point de vue dosimétrique.

Matériel et méthodes : Vingt-sept patients traités en SBRT pour des CBNPC ont été inclus dans l'étude. Chacun d'eux a été placé dans un cadre Stereotactic Body Frame™ (Elekta). Dix-huit tumeurs étaient situées dans un lobe pulmonaire supérieur, une dans le lobe médian et neuf dans un lobe inférieur (un patient avait deux lésions). Tous les patients ont subi deux acquisitions TDM 4D, avec et sans compression abdominale. L'amplitude tridimensionnelle du mouvement de la tumeur a été déterminée par repérage anatomique sur les phases extrêmes de l'acquisition 4D. Pour chaque tumeur, le repère choisi était une particularité de sa surface identifiable de manière reproductible d'une phase à l'autre et d'une acquisition à l'autre (avec et sans compression). La taille de l'ITV a aussi été déterminée pour chaque acquisition ainsi que l'influence de la compression sur l'irradiation du tissu pulmonaire sain via l'analyse des HDV. L'étude a été menée en prenant systématiquement en compte les artefacts de mouvement dans les images 4D.

Résultats : La réduction moyenne de l'amplitude tumorale consécutive à l'application de la compression abdominale a été de 3,5 mm ($p = 0,009$) pour les tumeurs de lobes inférieurs et 0,8 mm ($p = 0,026$) pour les tumeurs de lobes supérieurs ou médian. L'amplitude a été augmentée dans 5 cas. La réduction moyenne de la taille de l'ITV a été de 3,6 cm³ ($p = 0,039$) pour les tumeurs de lobes inférieurs et de 0,2 cm³ pour les autres lésions. Aucun gain dosimétrique n'a été jugé cliniquement pertinent en raison de la réduction du volume pulmonaire inhérente à l'utilisation de la compression abdominale.

Conclusion : L'impact le plus significatif de la compression abdominale a été obtenu pour des patients avec des tumeurs situées dans un lobe inférieur. Cependant, des effets mineurs voire délétères ont été observés pour d'autres patients et l'épargne dosimétrique du tissu pulmonaire sain n'a pas été substantiellement améliorée. Au Centre Léon Bérard, les patients avec des tumeurs dans des lobes supérieurs ou médians sont désormais systématiquement traités sans compression abdominale et l'intérêt de l'utilisation de la compression est évalué individuellement pour les tumeurs dans des lobes inférieurs.



ORIGINAL PAPER

Is abdominal compression useful in lung stereotactic body radiation therapy? A 4DCT and dosimetric lobe-dependent study



Gauthier Bouilhol^{a,b,*}, Myriam Ayadi^b, Simon Rit^{a,b},
Sheeba Thengumpallil^b, Joël Schaerer^{a,b},
Jef Vandemeulebroucke^{c,d}, Line Claude^b, David Sarrut^{a,b}

^a University of Lyon, CREATIS, CNRS UMR 5220, Inserm U1044, INSA-Lyon, Université Lyon 1, Villeurbanne, France

^b Department of Radiation Oncology, Léon Bérard Cancer Center, Lyon, France

^c Vrije Universiteit Brussel (VUB), Dept. of Electronics and Informatics (ETRO), Pleinlaan 2, B-1050 Brussels, Belgium

^d Interdisciplinary Institute for Broadband Technology (IBBT), Dept. of Future Media and Imaging (FMI), Gaston Crommenlaan 8 (box 102), B-9050 Ghent, Belgium

Received 18 January 2012; received in revised form 8 April 2012; accepted 24 April 2012
Available online 20 May 2012

KEYWORDS

Lung SBRT;
Abdominal
compression;
Motion reduction

Abstract *Purpose:* To determine the usefulness of abdominal compression in lung stereotactic body radiation therapy (SBRT) depending on lobe tumor location.

Materials and methods: Twenty-seven non-small cell lung cancer patients were immobilized in the Stereotactic Body Frame™ (Elekta). Eighteen tumors were located in an upper lobe, one in the middle lobe and nine in a lower lobe (one patient had two lesions). All patients underwent two four-dimensional computed tomography (4DCT) scans, with and without abdominal compression. Three-dimensional tumor motion amplitude was determined using manual landmark annotation. We also determined the internal target volume (ITV) and the influence of abdominal compression on lung dose-volume histograms.

Results: The mean reduction of tumor motion amplitude was 3.5 mm ($p = 0.009$) for lower lobe tumors and 0.8 mm ($p = 0.026$) for upper/middle lobe locations. Compression increased tumor motion in 5 cases. Mean ITV reduction was 3.6 cm³ ($p = 0.039$) for lower lobe and 0.2 cm³ ($p = 0.048$) for upper/middle lobe lesions. Dosimetric gain of the compression for lung sparing was not clinically relevant.

* Corresponding author. Centre de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard, Service de Radiothérapie-Physique, 28 rue Laennec, 69008 Lyon, France. Tel.: +33 4 78 78 51 51; fax: +33 4 78 78 59 98.

E-mail address: bouilhol@creatis.insa-lyon.fr (G. Bouilhol).

Conclusions: The most significant impact of abdominal compression was obtained in patients with lower lobe tumors. However, minor or negative effects of compression were reported for other patients and lung sparing was not substantially improved. At our institute, patients with upper or middle lobe lesions are now systematically treated without compression and the usefulness of compression for lower lobe tumors is evaluated on an individual basis.

© 2012 Associazione Italiana di Fisica Medica. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Conventional radiation therapy for medically inoperable early stage non-small cell lung cancers (NSCLC) is associated with poor local control and survival rate [1]. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) is an effective alternative for malignancies like these as it substantially improves treatment outcomes [2–6]. SBRT consists in the delivery of ablative radiation doses in hypofractionated schedules with 5 fractions or less in order to improve tumor local control up to 90% with biologically equivalent doses that can exceed 150 Gy [7]. To achieve acceptable normal tissue exposure, small T1-T2N0M0 peripheral tumors with a diameter smaller than 5 cm and a distance to the proximal bronchial tree greater than 2 cm are typically treated with SBRT [8,9]. In practice, the delivery of such high doses per fraction requires very high setup accuracy and robust motion management, with highly conformal beam arrangements and small safety margins.

Immobilization of the patient can be enforced with commercially available devices [10], e.g. stereotactic frames [11,12] or vacuum systems [13]. Accurate knowledge of the position and shape of the gross tumor volume (GTV) during the breathing cycle is essential and assessment by four-dimensional computed tomography (4DCT) is recommended [14]. A common irradiation strategy consists in irradiating the internal target volume (ITV), corresponding to the volume covered by the moving GTV. The maximum intensity projection (MIP) images derived from the 4DCT dataset can be used to delineate the ITV [15].

An abdominal compression device can be added to the stereotactic frame to reduce tumor motion and associated margins [16,17]. However, it may cause discomfort with possible anxiety for some patients, being a potential source of increase of tumor motion variability according to Bissonnette et al. [18]. Moreover, it is unusable for obese patients, and at our institute we estimate that this technique increases treatment preparation time by about 45 min (see [Patient immobilization](#) and [CT scan acquisitions](#) sections for more details) and daily in-room time by about 10 min in comparison to conventional treatments.

The efficiency of abdominal compression for reducing lung tumor motion has been assessed in several studies [19–22]. These studies did not give three-dimensional results [19] according to lobe tumor location [19–21] or reported results substantially different from ours [22]. The dosimetric impact of abdominal compression on irradiated lung tissue has been investigated by Konrisova et al. [23] but results were not given according to lobe tumor location.

The present retrospective study aimed at evaluating the relevance of abdominal compression in 27 SBRT patients, depending on tumor location within the lung. We first

quantified the influence of abdominal compression on geometrical parameters. The efficiency of abdominal compression for reducing three-dimensional tumor motion and the ITV was evaluated on 4DCT images acquired with and without compression. The second part of the study aimed at quantifying the influence of abdominal compression on dosimetric parameters in order to estimate the possible improvement in lung toxicity. The measurements and calculations presented in this paper systematically took into account motion artifacts in 4DCT images (see description of [Geometrical study](#)).

Materials and methods

Patient and tumor characteristics

Twenty-seven peripheral NSCLC patients who underwent lung SBRT were included in this study, corresponding to twenty-eight tumors (one patient had two lung lesions). Eighteen tumors were located in the upper lobe, one in the middle lobe and nine in the lower lobe. The patients were divided in two groups: lower lobe and upper/middle lobe. This distinction was made considering that diaphragmatic motion is higher in its posterior region, where the lower lobe is located, in contrast to the upper lobe and the middle lobe.

Patient immobilization

All patients were installed in the Stereotactic Body Frame™ (SBF, Elekta AB, Stockholm, Sweden) associated to the abdominal compression plate. The compression level was then adjusted under fluoroscopy using the in-room cone-beam CT system to reduce residual diaphragmatic motion amplitude below 1 cm in the cranio-caudal direction [24].

CT scan acquisitions

Patients underwent two helical 4DCT scans using the Brilliance Big Bore™ (Philips) CT simulation system. The first scan was performed without compression and the second one with pre-determined compression. CT scans were performed with a 0.5 s rotation period and a 0.1 pitch. The beam collimation width was 24 mm (16×1.5 mm) and breathing synchronization was achieved with the Pneumo Chest Bellows™ (Lafayette Instrument). Ten phases, the MIP images [25] and the untagged CT sets were reconstructed from the two 4DCT scans. The untagged images resulted from the 3D tomographic reconstruction using all data, i.e. without any respiration-correlated data binning. In this way, blurred images are obtained, reflecting the average density of the structures during the breathing cycle. The voxel size was $1.17 \times 1.17 \times 2$ mm³ (where 2 mm is the slice thickness).

Geometrical study

The geometrical study was performed with home-made open-source software dedicated to 4D visualization and image processing [26,27]. In previous studies [20,21], tumor motion was assessed by measuring the displacement of its centre of mass. However the position of the centre of mass depends on the presence of motion artifacts in the tumor area. The present method consisted in measuring three-dimensional tumor motion amplitude on the 4DCT datasets with manual landmark annotation (tumor deformation was overlooked). The chosen landmarks were particularities of the tumor surface identifiable in a reproducible way from one extreme phase of the respiratory cycle to the other and from one acquisition to the other (with/without compression). The method consisted in displaying simultaneously the four images corresponding to end-exhale and end-inhale phases, with and without compression. For each acquisition, the tumor extreme phases were preliminarily determined by visualizing the complete 4DCT dataset. Then, we identified the corresponding slices of the tumor on the four images. The same recognizable voxel was selected by progressive zooming (Fig. 1). Method and images used for image annotation were similar to those used by Vandemeulebroucke et al. [28] who evaluated the inter-observer variability with the mean distance between annotations at 0.5 mm (SD 0.9 mm). To account for motion artifacts in the tumor region and ensure the consistency of the measurement method, landmarks were chosen in order to reflect the largest tumor motion amplitude at the extreme phases, representing the tumor motion amplitude closest to the maximum tumor excursion. Figure 2 shows an example of landmark placement in case of an artifact in an end-inhale image. In this case, the tumor is supposed to be at its lowest position.

The modification of the tumor motion amplitude provides no volumetric information because this depends

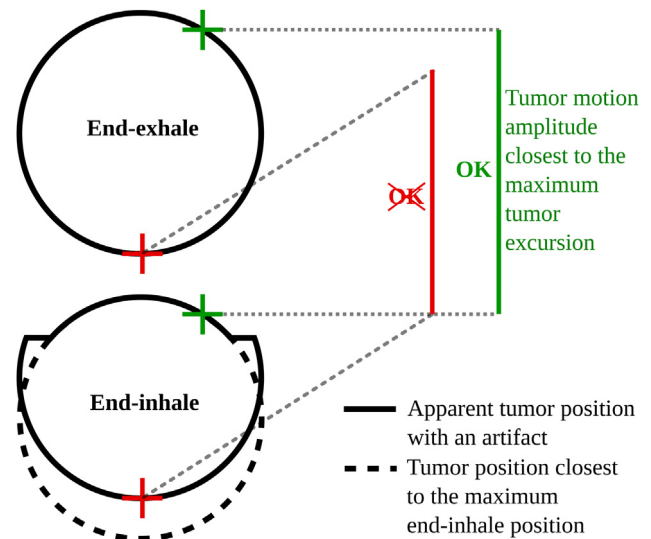


Figure 2 Illustration of the landmark registration method with an artifact in the tumor region in an end-inhale phase: selection of a voxel representing the highest tumor motion amplitude.

on the tumor size. We studied the influence of abdominal compression on the ITV. Problems induced by motion artifacts can lead to errors in the estimation of the ITV if measured from the MIP volume. This way, differences in ITV size between images acquired with and without compression can be missed or falsely detected. For this reason, a theoretical study based on the previous landmark registration was performed. The goal was to form a global idea of how the ITV is influenced by the use of compression. We considered each tumor as a sphere moving along a straight line from one extreme phase to the other. The ITV is then given by the following formula:

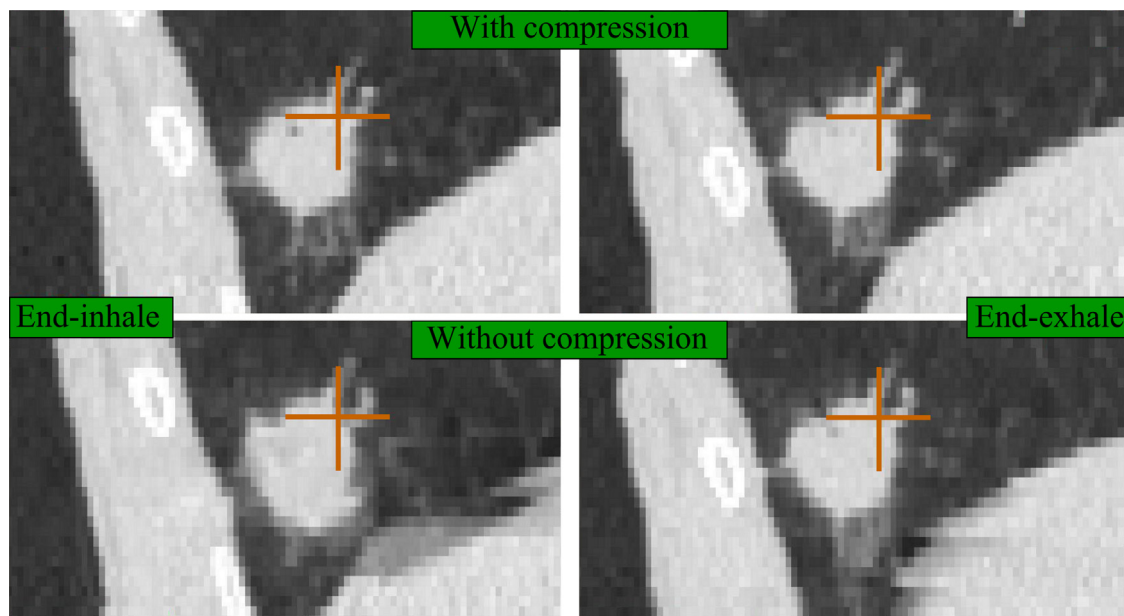


Figure 1 Landmark registration between the four 4DCT phases (end-exhale and end-inhale, with and without compression). Selection of the corresponding slices on the four images in the tumor region and selection of the same recognizable voxel.

$$ITV \approx \frac{4}{3} \pi r^3 + \pi r^2 A_{3D}, \quad (1)$$

where r is the tumor radius and A_{3D} the overall motion amplitude between extreme phases.

Paired t -tests between geometrical results obtained with and without abdominal compression were performed in order to quantify the statistical significance of the gain obtained with abdominal compression.

Dosimetric study

As observed by Yamamoto et al. [29], most 4DCT images from the 27 patients contained artifacts. Dosimetric calculation using images with artifacts cannot provide relevant results, particularly in case of artifacts in the tumor region or in critical structures as mentioned in the report of AAPM Task Group 101 [10]. Indeed, motion artifacts can result in errors in ITV delineation and in lung delineation. In addition, motion artifacts impact differently images acquired with and without abdominal compression (see Discussion section for more details) so that it becomes difficult to attribute dosimetric gains to the use of compression or to motion artifacts. Therefore, only patients without artifacts seriously impacting the ITV or the lung volume were selected for the study. Moreover, among these patients we selected those with the highest geometrical efficiency based on the geometrical study, resulting in the selection of three lower lobe patients. This enabled us to focus on images for which the highest dosimetric efficiency of abdominal compression was expected. An upper lobe patient with artifact-free images was also chosen to extend the study to another location in the lung. Thus four of the 27 patients initially included were selected (see Figs. 3 and 4 for more details).

The dosimetric study consisted of assessing the impact of abdominal compression in terms of dose received by the healthy lung tissue. Treatment planning was performed on untagged images. The ITV was delineated (FOCALTM, CMS)

on the 4DCT MIP reconstruction and the lungs were delineated on the untagged images. The planning target volume (PTV) resulted from the addition of a 8 mm margin around the ITV in the cranio-caudal direction and 5 mm in the left-right and antero-posterior directions. The treatment plan consisted of 12 static coplanar fields of 6 MV photon beams. The fields were shaped to the PTV without additional margins, equally-distributed around the patient and equally-weighted. A dose of 48 Gy (4 fractions) was prescribed to the 80% isodose line. We made sure that at least 95% of the PTV was conformally covered by the prescription isodose line [9] and the coverage was similar in the two CT scans (with and without abdominal compression). Dose calculation was performed on a XiOTM workstation (CMS) using a superposition algorithm and a 2 mm calculation grid. Then we analyzed the lung dose-volume histograms (DVH). We examined the influence of abdominal compression on the lung volume receiving 16 Gy (V_{16}) and 20 Gy (V_{20}), on the dose received by 1000 cm³ (D_{1000}) and 1500 cm³ (D_{1500}) of lung and on the mean lung dose (D_{mean}), since all these parameters have been reported to be predictive of lung toxicity [9].

Results

Geometrical efficiency

Free (i.e. without abdominal compression) tumor motion amplitude was 12.4 mm in average (SD 6.5 mm, range 2.6–24.7 mm) for tumors in the lower lobe and 4.9 mm (SD 3.8 mm, range 1.2–14.1 mm) for the upper/middle lobe. When applying the compression, mean tumor motion amplitude was reduced to 8.9 mm (SD 4.2 mm, range 1.7–16.4 mm) for lower lobe tumors and 4.1 mm (SD 3.4 mm, range 0.0–13.1 mm). Figure 3 shows modifications of tumor motion amplitude using abdominal compression. Results are sorted by cranio-caudal position, distinguishing between lower and upper/middle lobe locations. Overall,

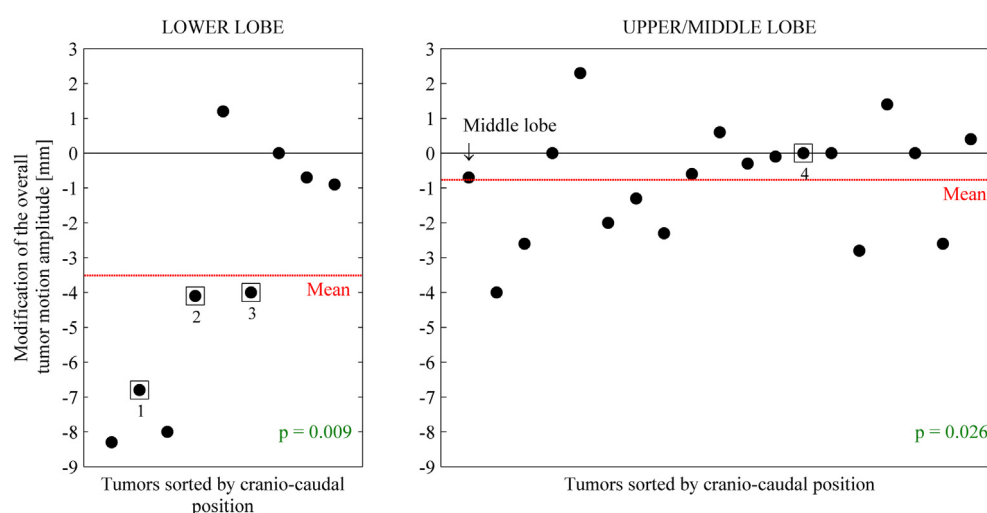


Figure 3 Modification of the overall tumor motion amplitude in mm. Negative (positive) values represent decreased (increased) tumor motion amplitudes due to the use of abdominal compression. Boxed results correspond to patients selected for the dosimetric study. Also presented are the p values concerning the difference between the data obtained with and without abdominal compression.

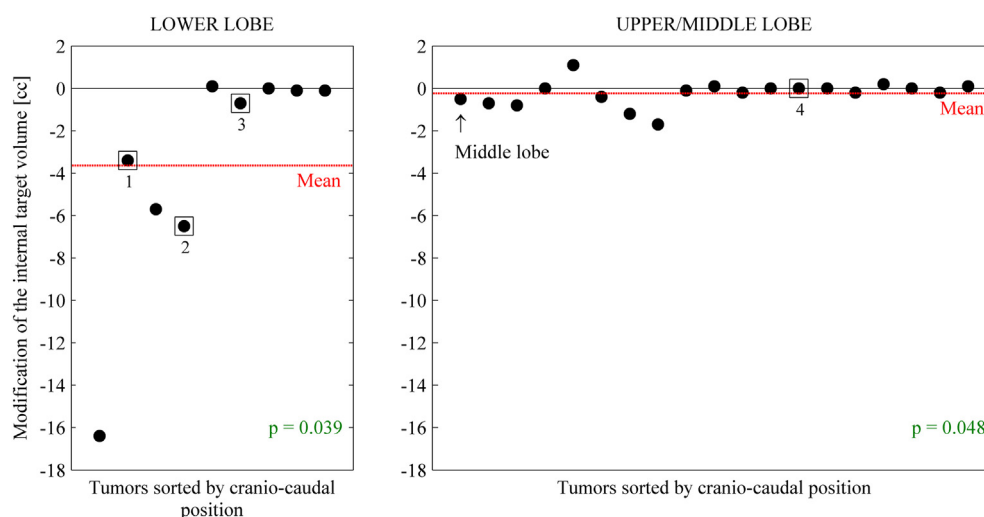


Figure 4 Modification of the internal target volume in cm^3 depending on tumor location. Negative (positive) values represent decreased (increased) internal target volumes due to the use of abdominal compression. Boxed results correspond to patients selected for the dosimetric study. Also presented are the p values concerning the difference between the data obtained with and without abdominal compression.

tumor motion was found to be significantly reduced ($p = 0.002$) in the 28 tumors involved in the study, with a mean reduction of 1.7 mm. However, the results showed a variable influence of abdominal compression. A substantial reduction (>3 mm) was observed for 6 of the 28 tumors, a null or minor reduction (<3 mm) was obtained in 17 tumors, whereas for the 5 remaining patients the compression slightly increased tumor motion amplitude (maximum observed increase of 2.3 mm).

The most significant benefit of abdominal compression was obtained in lower lobe tumors ($p = 0.009$) with a mean amplitude reduction of 3.5 mm (SD 3.6 mm, range 1.2–8.3 mm). The compression had a significant but limited influence for upper/middle lobe locations ($p = 0.026$) with a mean reduction of 0.8 mm (SD 1.6 mm, range –2.3–4.0 mm). Negative effects resulting in a motion amplitude increase could be observed independently of tumor location.

Mean tumor size, corresponding to the largest tumor dimension, was 2.4 cm (SD 1.5 cm, range 1–5 cm) for the lower lobe and 2.1 cm (SD 0.9 cm, range 1–4 cm) for the upper/middle lobe. Figure 4 presents the influence of abdominal compression on the ITV analyzed using the theoretical approach described in Geometrical study. A notable reduction ($>2 \text{ cm}^3$) of the ITV was observed for 4 patients, all with lower lobe tumors. A mean reduction of 3.6 cm^3 (SD 5.4 cm^3 , range -0.1 – 16.3 cm^3) was obtained for lower lobe lesions ($p = 0.039$) and of 0.2 cm^3 (SD 0.6 cm^3 , range -1.1 – 1.6 cm^3) for upper/middle lobe lesions ($p = 0.048$). The overall mean ITV reduction was 1.3 cm^3 in the 28 lesions and the influence of abdominal compression on the ITV was less significant ($p = 0.024$) than variations in tumor motion amplitude.

Dosimetric benefit

Absolute dosimetric gains are presented in Table 1. The mean relative modifications of dosimetric parameters were

–7%, –5%, –5%, –14% and –0% for V_{16} , V_{20} , D_{1000} , D_{1500} and D_{mean} , respectively. The maximum relative gains were observed for lower lobe patients with modifications of –16% (patient 1), –19% (patient 1), –19% (patient 2), –33% (patient 3) and –15% (patient 3) for V_{16} , V_{20} , D_{1000} , D_{1500} and D_{mean} , respectively. A degradation of dosimetric parameters could also be observed with the use of abdominal compression for patient 3 with modifications of +8%, +25% and +15% for V_{20} , D_{1000} and D_{mean} , respectively.

Discussion

Abdominal compression systematically reduces motion amplitude for tumors close to the diaphragm but it can have very different effects in other locations. Globally, the benefit on middle and upper lobe tumor motion is very limited whereas the gain can be important but is not systematic in lower lobe locations. An increase of motion amplitude could even be observed for 18% of the tumors, independently of the location. It may be due to the fact that, under abdominal compression, patients tend to breathe with the upper thoracic region, the lower part being immobilized. In addition, abdominal compression can increase the variability of tumor motion because of patient discomfort and anxiety [18].

Table 2 summarizes results reported by previous studies [19–22]. We obtained a significant mean reduction of 3.5 mm for lower lobe tumors ($p = 0.009$). Heinzerling et al. [20] have reported higher results with a significant mean motion reduction of 5.3 and 6.4 mm ($p < 0.0001$) with two compression levels. The difference can be attributed to the fact that motion of both liver and lower lung lobe tumors was analyzed in this study. This suggests that abdominal compression is more efficient in reducing tumor motion in the liver than in the lower lung lobes. It is in accordance with Wunderink et al. [30] who have reported high efficiency of abdominal compression in reducing liver tumor motion. Concerning overall tumor motion amplitude

Table 1 Absolute modifications of lung dosimetric parameters due to the use of abdominal compression according to tumor location: lower lobe (LL) and upper/middle lobe (UML).

Patient (location)		1 (LL)	2 (LL)	3 (LL)	4 (UML)	Mean
Volumetric parameters	PTV (cc)	−13.01	−9.46	−1.82	−6.19	−7.62
	Lungs (Left + Right − PTV) (cc)	−131.01	−164.57	−107.07 ^a	−153.89	−139.13
Dosimetric parameters	Lungs (Left + Right − PTV) V_{16} (%)	−0.82	−0.87	−0.06	−0.24	−0.50
	V_{20} (%)	−0.63	−0.42	+ 0.17	−0.24	−0.28
	D_{1000} (Gy)	−0.65	−1.80	+ 0.42	−0.16	−0.55
	D_{1500} (Gy)	−0.11	−0.57	−0.2	−0.05	−0.23
	D_{mean} (Gy)	−0.29	−0.33	+ 0.54	−0.05	−0.03

^a Data available for the left lung only because this patient had a pulmonectomy.

in the whole lung, our results (1.7 mm mean reduction, $p = 0.002$) compared favorably with those of Han et al. [21] (1.3 mm, $p < 0.05$). The comparison of our results with those of Negoro et al. [19] was performed by restricting our analysis to cranio-caudal tumor displacements and to tumors with motion amplitude greater than 5 mm (10 patients). We found that abdominal compression significantly reduces tumor motion ($p = 0.005$) from a range of 6–24 mm (mean 13.0 mm) to a range of 6–16 mm (mean 9.6 mm). These results are in agreement with those of Negoro et al. [19] who have reported a significant reduction ($p = 0.0002$) from a range of 8–20 mm (mean 12.3 mm) to a range of 2–11 mm (mean 7.0 mm). Focusing on cranio-caudal direction to compare with Bengua et al. [22], we obtained a significant mean amplitude reduction of 3.6 mm for lower lobe tumors ($p = 0.006$) and 0.2 mm for upper/middle lobe tumors ($p = 0.007$). These results are substantially different from those of Bengua et al. [22] who have obtained no significant motion reduction with a mean of 0.48 mm for middle or lower lobe markers ($p = 0.65$) and 0.46 mm for upper lobe markers ($p = 0.61$). This difference may stem from the fact that the patients involved in their study were able to monitor their breathing amplitude from a respiration range indicator. Moreover, the gold markers used for tumor tracking were not systematically placed

inside the tumor. However, one must keep in mind that the differences observed between the present study and literature may also be attributed to the use of different compression levels [20].

Results are more manifest regarding the influence of compression on the ITV. Indeed, an important benefit in tumor motion amplitude is necessary but not sufficient to obtain a notable volumetric gain. The reduction in motion must apply to large enough tumors to be really beneficial, but large tumors are not frequent in SBRT patients. To overcome problems in the measurement of the ITV in presence of motion artifacts in the tumor region, the modification of the ITV has been assessed using the landmark annotations on the tumor extreme phases and making the assumption of a one-dimensional displacement between them. This assumption does not account for potential tumor motion hysteresis [31,32] but the aim was just to emphasize the fact that the reduction of the ITV is limited by the small size of the tumors treated with SBRT.

In spite of observable gains in ITV and PTV, the benefit of abdominal compression on lung dosimetric parameters appeared to be limited. The reason is that the compression not only reduces the target volume, but also has the systematic effect of reducing the lung volume (as observed by Kontrisoova et al. [23]). Therefore, the proportion of the

Table 2 Previous studies on efficiency of abdominal compression associated with the SBF for reducing lung tumor motion.

Authors	Year	N	Location	Modality	Direction	Results
Negoro et al. [19]	2001	10	—	Fluoroscopy	CC	Reduction from a range of 8–20 mm (mean 12.3 mm) to a range of 2–11 mm (mean 7.0 mm) ($p = 0.0002$)
Heinzerling et al. [20]	2008	10	LL(4) + liver(6)	4DCT	LR, AP, CC + 3D	Mean 3D reduction of 5.3 and 6.4 mm with two compression levels ($p < 0.0001$)
Han et al. [21]	2010	24	UL(16), ML(2), LL(7)	4DCT	LR, AP, CC + 3D	Mean 3D reduction of 1.3 mm ($p < 0.05$)
Bengua et al. [22]	2010	19	UL(11), ML(1), LL(7)	RTRT system	LR, AP, CC	In CC direction: mean reduction of 0.48 mm for middle or lower lobe markers ($p = 0.65$) and 0.46 mm for upper lobe markers ($p = 0.61$) ^a

Abbreviations: UL, upper lobe; ML, middle lobe; LL, lower lobe; RTRT, real-time radiation therapy; LR, left-right; AP, antero-posterior; CC, cranio-caudal.

^a Results are given according to lobe tumor location.

lung receiving a given dose and the dose received by a given volume remained stable. The relative variations that can seem important at first are actually far from absolute variations that would compromise the respect of the lung critical doses. Indeed, SBRT treatments concern small tumors and thus small field sizes. According to RTOG protocols [8,9], three-dimensional custom designed coplanar or non-coplanar fields must be used to deliver highly conformal radiation doses but non-opposing and non-coplanar beams are preferable. Moreover, roughly equally-weighted beams are typically used. In order to be able to compare the two modalities (with and without compression) for all the patients, we systematically used equally-distributed and equally-weighted fields. This way, only the impact of volume modifications induced by the use of abdominal compression is assessed, without being influenced by potential patient-dependent discrepancies in beam arrangements. In most cases, the respect of the lung critical doses can be achieved by adjusting field weights and/or distribution. Our dosimetric results reflect smaller reduction when using abdominal compression than the results presented by Kontrisoa et al. [23]. This may be caused by the use of different images to delineate the GTV (3DCT blurred vs. 4DCT MIP), by the use of different CTV to PTV margins, or by the fact that results reported by Kontrisoa et al. [23] concern the ipsilateral lung and not the

whole healthy lung tissue (left lung + right lung – PTV). A subsample of 4 patients does not allow drawing general conclusions about the efficiency of abdominal compression in reducing healthy lung tissue exposure. However, the chosen patients revealed the highest geometrical gains, illustrating the highest expected dosimetric benefits of the use of compression.

Another consequence of the use of abdominal compression concerns motion artifacts in 4DCT images. Irregularities in the respiratory signal lead to motion artifacts in the reconstructed images. Motion artifacts in 4DCT images reflect interplay between organ motion and scanning movements (gantry rotation and couch displacement). Yamamoto et al. [29] have found that 90% of the patients have at least one motion artifact in 4DCT images. The end-exhale phase is generally the least prone to artifacts because motion is slow and it is reproducible, making it the most stable phase of the breathing cycle [33]. The compression modifies global patient respiration characteristics such as amplitude, frequency or regularity. Consequently, for given acquisition parameters, abdominal compression can limit the occurrence of motion artifacts (Fig. 5) or introduce some. For the patients taking part in this study, we mainly observed an artifact reduction (for 16 patients) whereas artifact increase was less frequent (5 patients).

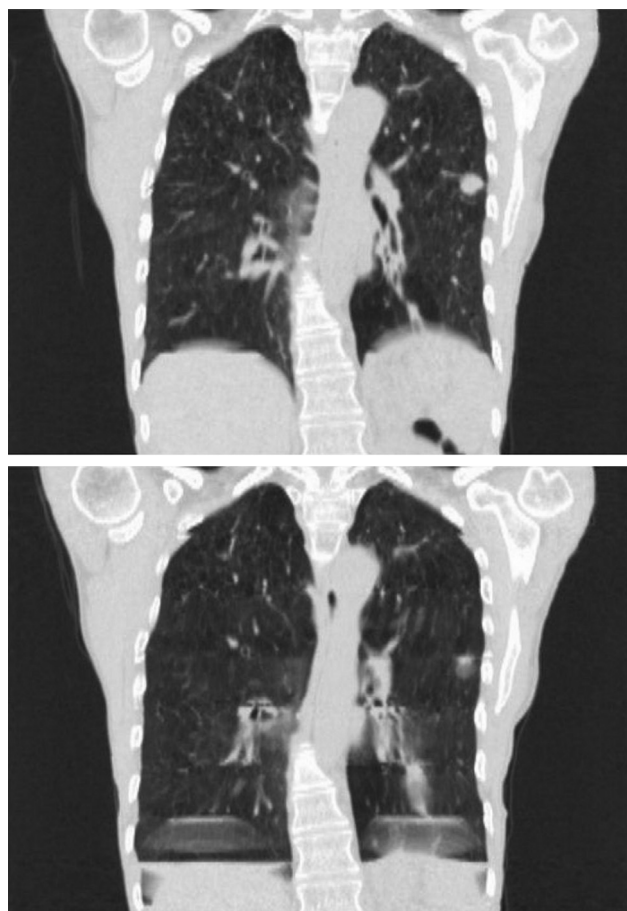


Figure 5 Reduction of motion artifacts with the use of abdominal compression. Slices acquired with (top) and without (bottom) compression.

Conclusions

The use of abdominal compression for lung SBRT treatments efficiently reduces motion amplitude for lesions close to the diaphragm. If the tumors are large enough, abdominal compression can be associated with an interesting reduction of the internal target volume. For other locations, the use of the compression can provide a minor benefit or even induce unwanted effects such as tumor motion and ITV increase. We have shown that only a small gain in lung healthy tissue sparing could be achieved with the use of abdominal compression.

Based on these findings and taking into account that such a system is time-consuming and not always well-tolerated, we have decided to stop using abdominal compression when treating patients with upper and middle lobe tumors. On the contrary, patients with lower lobe lesions still undergo two 4DCT exams, with and without abdominal compression. The relevance of using the compression is evaluated on an individual basis and the decision is taken according to patient tolerance and the expected benefit.

Conflicts of interest statement

There is no conflict of interest related to the work presented in this paper.

Acknowledgments

Our work is supported by ETOILE's Research Program (PRRH/UCBL, under CPER 2007-13 funding), without being involved in the study presented in this paper.

References

- [1] McGarry RC, Song G, des Rosiers P, Timmerman R. Observation-only management of early stage, medically inoperable lung cancer: poor outcome. *Chest* 2002;121:1155–8.
- [2] Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Norihisa Y, Mizowaki T, Sakamoto T, et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1427–31.
- [3] McGarry RC, Papiez L, Williams M, Whitford T, Timmerman RD. Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small-cell lung carcinoma: phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1010–5.
- [4] Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3290–6.
- [5] Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *J Am Med Assoc* 2010;303:1070–6.
- [6] Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, Giglioli FR, Ciammella P, Franco P, et al. Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: results of a prospective trial. *Lung Cancer* 2010;68:72–7.
- [7] Hiraoka M, Matsuo Y, Nagata Y. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage lung cancer. *Cancer Radiother* 2007;11:32–5.
- [8] Timmerman RD, Michalski J, Fowler J, Choy H, Johnstone D, Galvin JM, et al. A phase II trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in the treatment of patients with medically inoperable stage I/II non-small cell lung cancer. *ROG* 0236; 2006.
- [9] Videtic GMM, Parker W, Singh AK, Olivier KR, Chang JY, Schild SE, et al. A randomized phase II study comparing 2 stereotactic body radiation therapy (SBRT) schedules for medically inoperable patients with stage I peripheral non-small cell lung cancer; 2009. *ROG* 0915.
- [10] Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Hinson W, Kavanagh B, Keall P, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM task group 101. *Med Phys* 2010;37:4078–101.
- [11] Lax I, Blomgren H, Näslund I, Svanström R. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. *Methodological aspects. Acta Oncol* 1994;33:677–83.
- [12] Blomgren H, Lax I, Näslund I, Svanström R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. *Clinical experience of the first thirty-one patients. Acta Oncol* 1995;34:861–70.
- [13] Baba F, Shibamoto Y, Tomita N, Ikeya-Hashizume C, Oda K, Ayakawa S, et al. Stereotactic body radiotherapy for stage I lung cancer and small lung metastasis: evaluation of an immobilization system for suppression of respiratory tumor movement and preliminary results. *Radiat Oncol* 2009;4:15.
- [14] Keall PJ, Starkschall G, Shukla H, Forster KM, Ortiz V, Stevens CW, et al. Acquiring 4D thoracic CT scans using a multislice helical method. *Phys Med Biol* 2004;49:2053–67.
- [15] Underberg RWM, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, Cuijpers JP, Senan S. Use of maximum intensity projections (MIP) for target volume generation in 4DCT scans for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:253–60.
- [16] Wulf J, Hädinger U, Oppitz U, Olshausen B, Flentje M. Stereotactic radiotherapy of extracranial targets: CT-simulation and accuracy of treatment in the stereotactic body frame. *Radiother Oncol* 2000;57:225–36.
- [17] Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, Emery RS, Forster KM, Jiang SB, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM task group 76. *Med Phys* 2006;33:3874–900.
- [18] Bissonnette JP, Franks KN, Purdie TG, Moseley DJ, Sonke JJ, Jaffray DA, et al. Quantifying interfraction and intrafraction tumor motion in lung stereotactic body radiotherapy using respiration-correlated cone beam computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:688–95.
- [19] Negoro Y, Nagata Y, Aoki T, Mizowaki T, Araki N, Takayama K, et al. The effectiveness of an immobilization device in conformal radiotherapy for lung tumor: reduction of respiratory tumor movement and evaluation of the daily setup accuracy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:889–98.
- [20] Heinzerling JH, Anderson JF, Papiez L, Boike T, Chien S, Zhang G, et al. Four-dimensional computed tomography scan analysis of tumor and organ motion at varying levels of abdominal compression during stereotactic treatment of lung and liver. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1571–8.
- [21] Han K, Cheung P, Basran PS, Poon I, Yeung L, Lochray F. A comparison of two immobilization systems for stereotactic body radiation therapy of lung tumors. *Radiother Oncol* 2010;95:103–8.
- [22] Bengua G, Ishikawa M, Sutherland K, Horita K, Yamazaki R, Fujita K, et al. Evaluation of the effectiveness of the stereotactic body frame in reducing respiratory intrafractional organ motion using the real-time tumor-tracking radiotherapy system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:630–6.
- [23] Kontriso K, Stock M, Dieckmann K, Bogner J, Pötter R, Georg D. Dosimetric comparison of stereotactic body radiotherapy in different respiration conditions: a modeling study. *Radiother Oncol* 2006;81:97–104.
- [24] Gassa F, Biston MC, Malet C, Lafay F, Ayadi M, Badel JN, et al. The stereotactic body radiation therapy: initiation and clinical program. *Cancer Radiother* 2006;10:444–50.
- [25] Park K, Huang L, Gagne H, Papiez L. Do maximum intensity projection images truly capture tumor motion? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:618–25.
- [26] Seroul P, Sarrut D. VV: a viewer for the evaluation of 4D image registration. In: *Medical imaging and computer-assisted intervention MICCAI; 2008 [Workshop – System and Architectures for Computer-Assisted Intervention]*.
- [27] Rit S, Pinho R, Delmon V, Pech M, Bouilhol G, Schaerer J, et al. VV, a 4D slicer. In: *Medical imaging and computer-assisted intervention miccai 2011; fourth international workshop on pulmonary image analysis; 2011*.
- [28] Vandemeulebroucke J, Rit S, Kybic J, Clarysse P, Sarrut D. Spatiotemporal motion estimation for respiratory-correlated imaging of the lungs. *Med Phys* 2011;38:166–78.
- [29] Yamamoto T, Langner U, Loo BW, Shen J, Keall PJ. Retrospective analysis of artifacts in four-dimensional CT images of 50 abdominal and thoracic radiotherapy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1250–8.
- [30] Wunderink W, Méndez Romero A, de Kruijff W, de Boer H, Levendag P, Heijmen B. Reduction of respiratory liver tumor motion by abdominal compression in stereotactic body frame, analyzed by tracking fiducial markers implanted in liver. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:907–15.
- [31] Boldea V, Sharp GC, Jiang SB, Sarrut D. 4D-CT lung motion estimation with deformable registration: quantification of motion nonlinearity and hysteresis. *Med Phys* 2008;35:1008–18.
- [32] Seppenwoolde Y, Shirato H, Kitamura K, Shimizu S, van Herk M, Lebesque JV, et al. Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:822–34.
- [33] Balter JM, Lam KL, McGinn CJ, Lawrence TS, Haken RKT. Improvement of CT-based treatment-planning models of abdominal targets using static exhale imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:939–43.

4.3 Conclusion du chapitre

Certains types de traitements requièrent une précision particulièrement élevée dans la délivrance de la dose, comme la radiothérapie par photons en conditions stéréotaxiques extra-crâniennes ou l'hadronthérapie de manière générale. La réduction des incertitudes dues au mouvement respiratoire peut alors être réalisée en associant au système de contention une compression abdominale visant à limiter l'amplitude du mouvement respiratoire.

Dans ce chapitre, l'impact de l'utilisation d'un tel système en fonction de la localisation de la tumeur dans le poumon a été évalué. Aucun gain substantiel en termes d'épargne dosimétrique des tissus sains n'a pu être mis en évidence en radiothérapie par photons. Cependant, une réduction significative de l'amplitude du mouvement tumoral a pu être observée, particulièrement pour des tumeurs situées dans un lobe pulmonaire inférieur. Cette réduction représente un avantage certain en hadronthérapie. Ceci est discuté plus en détail dans le 6.

Bibliographie

- [Adler *et al.* 1997] JR Adler Jr, S. D. Chang, M. J. Murphy, J. Doty, P. Geis et S. L. Hancock. *The Cyberknife : a frameless robotic system for radiosurgery*. Stereotact Funct Neurosurg, vol. 69, no. 1-4 Pt 2, pages 124–128, 1997. (Cité en pages 29 et 143.)
- [Baba *et al.* 2009] Fumiya Baba, Yuta Shibamoto, Natsuo Tomita, Chisa Ikeya-Hashizume, Kyota Oda, Shiho Ayakawa, Hiroyuki Ogino et Chikao Sugie. *Stereotactic body radiotherapy for stage I lung cancer and small lung metastasis : evaluation of an immobilization system for suppression of respiratory tumor movement and preliminary results*. Radiat Oncol, vol. 4, page 15, 2009. (Cité en page 143.)
- [Baumann *et al.* 2009] Pia Baumann, Jan Nyman, Morten Hoyer, Berit Wennberg, Giovanna Gagliardi, Ingmar Lax, Ninni Drugge, Lars Ekberg, Signe Friesland, Karl-Axel Johansson, Jo-Asmund Lund, Elisabeth Morhed, Kristina Nilsson, Nina Levin, Merete Paludan, Christer Sederholm, Anders Traberg, Lena Wittgren et Rolf Lewensohn. *Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy*. J Clin Oncol, vol. 27, no. 20, pages 3290–3296, Jul 2009. (Cité en page 142.)
- [Benedict *et al.* 2010] Stanley H. Benedict, Kamil M. Yenice, David Followill, William Hinson, Brian Kavanagh, Paul Keall, Michael Lovelock, Sanford Meeks, Lech Papiez, Thomas Purdie, Ramaswamy Sadagopan, Michael C. Schell, Bill Salter, David J. Schlesinger, Almon S. Shiu, Timothy Solberg, Danny Y. Song, Volker Stieber, Robert Timmerman, Wolfgang A. Tomé, Dirk Verellen, Lu Wang et Fang-Fang Yin. *Stereotactic body radiation therapy : The report of AAPM Task Group 101*. Med Phys, vol. 37, no. 8, pages 4078–4101, Aug 2010. (Cité en pages 95, 142, 143 et 144.)
- [Bengua *et al.* 2010] Gerard Bengua, Masayori Ishikawa, Kenneth Sutherland, Kenji Horita, Rie Yamazaki, Katsuhisa Fujita, Rikiya Onimaru, Noriwo Katoh, Tetsuya Inoue, Shunsuke Onodera et Hiroki Shirato. *Evaluation of the effectiveness of the stereotactic body frame in reducing respiratory intrafractional organ motion using the real-time tumor-tracking radiotherapy system*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 77, no. 2, pages 630–636, Jun 2010. (Cité en page 145.)
- [Bibault *et al.* 2012] Jean-Emmanuel Bibault, Bernard Prevost, Eric Dansin, Xavier Mirabel, Thomas Lacornerie et Eric Lartigau. *Image-guided robotic stereotactic radiation therapy with fiducial-free tumor tracking for lung cancer*. Radiat Oncol, vol. 7, page 102, 2012. (Cité en pages 29 et 143.)

- [Bissonnette *et al.* 2009a] Jean-Pierre Bissonnette, Kevin N Franks, Thomas G Purdie, Douglas J Moseley, Jan-Jakob Sonke, David A Jaffray, Laura A Dawson et Andrea Bezjak. *Quantifying interfraction and intrafraction tumor motion in lung stereotactic body radiotherapy using respiration-correlated cone beam computed tomography*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 75, no. 3, pages 688–695, Nov 2009. (Cité en pages 26, 144, 162 et 168.)
- [Bissonnette *et al.* 2009b] Jean-Pierre Bissonnette, Thomas G Purdie, Jane A Higgins, Winnie Li et Andrea Bezjak. *Cone-beam computed tomographic image guidance for lung cancer radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 73, no. 3, pages 927–934, Mar 2009. (Cité en page 143.)
- [Blomgren *et al.* 1995] H. Blomgren, I. Lax, I. Näslund et R. Svanström. *Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients*. Acta Oncol, vol. 34, no. 6, pages 861–870, 1995. (Cité en pages 30, 142 et 143.)
- [Bouilhol *et al.* 2010] G. Bouilhol, M. Ayadi, J. Schaerer, L. Claude et D. Sarrut. *Is the use of an abdominal compression relevant in lung Stereotactic Body Radiation Therapy ?* In XVIth International Conference on the use of Computers in Radiation Therapy ICCR, 2010. (Cité en page 145.)
- [Bouilhol *et al.* 2011] G. Bouilhol, M. Ayadi, J. Schaerer, L. Claude et D. Sarrut. *Abdominal compression effectiveness for lung stereotactic body radiation therapy*. In 3 mes Journées Médico-Scientifiques du Centre Léon Bérard, 2011. (Cité en page 145.)
- [Bouilhol *et al.* 2013] Gauthier Bouilhol, Myriam Ayadi, Simon Rit, Sheeba Thengumpalil, Jo l Schaerer, Jef Vandemeulebroucke, Line Claude et David Sarrut. *Is abdominal compression useful in lung stereotactic body radiation therapy ? A 4DCT and dosimetric lobe-dependent study*. Phys Med, vol. 29, no. 4, pages 333–340, Jun 2013. (Cité en page 145.)
- [Bradley 2005] Jeffrey Bradley. *A review of radiation dose escalation trials for non-small cell lung cancer within the Radiation Therapy Oncology Group*. Semin Oncol, vol. 32, no. 2 Suppl 3, pages S111–S113, Apr 2005. (Cité en pages 142 et 169.)
- [Chang & Sugarbaker 2003] Michael Y. Chang et David J. Sugarbaker. *Surgery for early stage non-small cell lung cancer*. Semin Surg Oncol, vol. 21, no. 2, pages 74–84, 2003. (Cité en page 142.)
- [Collins *et al.* 2007] Brian T. Collins, Kelly Erickson, Cristina A. Reichner, Sean P. Collins, Gregory J. Gagnon, Sonja Dieterich, Don A. McRae, Ying Zhang, Shadi Yousefi, Elliot Levy, Thomas Chang, Carlos Jamis-Dow, Filip Banovac et Eric D. Anderson. *Radical stereotactic radiosurgery with real-time tumor motion tracking in the treatment of small peripheral lung tumors*. Radiat Oncol, vol. 2, page 39, 2007. (Cité en pages 29 et 143.)
- [Collins *et al.* 2009] Brian T. Collins, Saloomah Vahdat, Kelly Erickson, Sean P. Collins, Simeng Suy, Xia Yu, Ying Zhang, Deepa Subramaniam, Cristina A. Reichner, Ismet Sarikaya, Giuseppe Esposito, Shadi Yousefi, Carlos Jamis-Dow, Filip Banovac et Eric D. Anderson. *Radical cyberknife radiosurgery with tumor tracking : an effective treatment for inoperable small peripheral stage I non-small cell lung cancer*. J Hematol Oncol, vol. 2, page 1, 2009. (Cité en pages 29 et 143.)
- [De Ruysscher *et al.* 2010] Dirk De Ruysscher, Corinne Faivre-Finn, Ursula Nestle, Coen W. Hurkmans, C cile Le P choux, Allan Price et Suresh Senan. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Recommendations for Planning and Delivery of High-Dose, High-Precision Radiotherapy for Lung Cancer*. Journal of Clinical Oncology, vol. 28, no. 36, pages 5301–5310, 2010. (Cité en page 142.)

- [Depuydt *et al.* 2013] Tom Depuydt, Kenneth Poels, Dirk Verellen, Benedikt Engels, Christine Collen, Chloe Haverbeke, Thierry Gevaert, Nico Buls, Gert Van Gompel, Truus Reynders, Michael Duchateau, Koen Tournel, Marlies Boussaer, Femke Steenbeke, Frederik Vandenbroucke et Mark De Ridder. *Initial assessment of tumor tracking with a gimbaled linac system in clinical circumstances : a patient simulation study*. *Radiother Oncol*, vol. 106, no. 2, pages 236–240, Feb 2013. (Cité en pages 29 et 143.)
- [Dosoretz *et al.* 1993] D. E. Dosoretz, D. Galmarini, J. H. Rubenstein, M. J. Katin, P. H. Blitzer, S. A. Salenius, R. A. Dosani, M. Rashid, G. Mestas et S. E. Hannan. *Local control in medically inoperable lung cancer : an analysis of its importance in outcome and factors determining the probability of tumor eradication*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 27, no. 3, pages 507–516, Oct 1993. (Cité en page 142.)
- [Grills *et al.* 2007] Inga S. Grills, Dwight L. Fitch, Neal S. Goldstein, Di Yan, Gary W. Chmielewski, Robert J. Welsh et Larry L. Kestin. *Clinicopathologic analysis of microscopic extension in lung adenocarcinoma : defining clinical target volume for radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 69, no. 2, pages 334–341, Oct 2007. (Cité en pages 144 et 174.)
- [Grills *et al.* 2008] Inga S Grills, Geoffrey Hugo, Larry L Kestin, Ana Paula Galerani, K. Kenneth Chao, Jennifer Wloch et Di Yan. *Image-guided radiotherapy via daily online cone-beam CT substantially reduces margin requirements for stereotactic lung radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 70, no. 4, pages 1045–1056, Mar 2008. (Cité en page 143.)
- [Guckenberger *et al.* 2009] Matthias Guckenberger, Thomas Krieger, Anne Richter, Kurt Baier, Juergen Wilbert, Reinhart A Sweeney et Michael Flentje. *Potential of image-guidance, gating and real-time tracking to improve accuracy in pulmonary stereotactic body radiotherapy*. *Radiother Oncol*, vol. 91, no. 3, pages 288–295, Jun 2009. (Cité en pages 26, 125, 128, 143 et 168.)
- [Han *et al.* 2010] Kathy Han, Patrick Cheung, Parminder S Basran, Ian Poon, Latifa Yeung et Fiona Lochray. *A comparison of two immobilization systems for stereotactic body radiation therapy of lung tumors*. *Radiother Oncol*, vol. 95, no. 1, pages 103–108, Apr 2010. (Cité en page 145.)
- [Heinzerling *et al.* 2008] John H Heinzerling, John F Anderson, Lech Papiez, Thomas Boike, Stanley Chien, Geoffrey Zhang, Ramzi Abdulrahman et Robert Timmerman. *Four-dimensional computed tomography scan analysis of tumor and organ motion at varying levels of abdominal compression during stereotactic treatment of lung and liver*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 70, no. 5, pages 1571–1578, Apr 2008. (Cité en page 145.)
- [Hiraoka *et al.* 2007] M. Hiraoka, Y. Matsuo et Y. Nagata. *Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage lung cancer*. *Cancer Radiother*, vol. 11, no. 1-2, pages 32–35, 2007. (Cité en page 142.)
- [Hof *et al.* 2007] Holger Hof, Marc Muentner, Dieter Oetzel, Angelika Hoess, Juergen Debus et Klaus Herfarth. *Stereotactic single-dose radiotherapy (radiosurgery) of early stage nonsmall-cell lung cancer (NSCLC)*. *Cancer*, vol. 110, no. 1, pages 148–155, Jul 2007. (Cité en page 142.)
- [Hoyer *et al.* 2006] Morten Hoyer, Henrik Roed, Anders Traberg Hansen, Lars Ohlhuis, Jorgen Petersen, Hanne Nellesmann, Anne Kiil Berthelsen, Cai Grau, Svend Aage Engelholm et Hans von der Maase. *Prospective study on stereotactic radiotherapy of limited-stage non-small-cell lung cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 66, no. 4, Supplement, pages S128 – S135, 2006. (Cité en page 142.)

- [Jaffray *et al.* 1999] David A Jaffray, Douglas G Drake, Michel Moreau, Alvaro A Martinez et John W Wong. *A radiographic and tomographic imaging system integrated into a medical linear accelerator for localization of bone and soft-tissue targets*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 45, no. 3, pages 773 – 789, 1999. (Cité en page 143.)
- [Kamino *et al.* 2006] Yuichiro Kamino, Kenji Takayama, Masaki Kokubo, Yuichiro Narita, Etsuro Hirai, Noriyuki Kawawda, Takashi Mizowaki, Yasushi Nagata, Takehiro Nishidai et Masahiro Hiraoka. *Development of a four-dimensional image-guided radiotherapy system with a gimbaled X-ray head*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 66, no. 1, pages 271–278, Sep 2006. (Cité en pages 29 et 143.)
- [Keall *et al.* 2006] Paul J Keall, Gig S Mageras, James M Balter, Richard S Emery, Kenneth M Forster, Steve B Jiang, Jeffrey M Kapatoes, Daniel A Low, Martin J Murphy, Brad R Murray, Chester R Ramsey, Marcel B Van Herk, S. Sastry Vedam, John W Wong et Ellen Yorke. *The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76*. Med Phys, vol. 33, no. 10, pages 3874–3900, Oct 2006. (Cité en pages 27, 52, 95 et 144.)
- [Kontrisoova *et al.* 2006] Kristina Kontrisoova, Markus Stock, Karin Dieckmann, Joachim Bogner, Richard Pötter et Dietmar Georg. *Dosimetric comparison of stereotactic body radiotherapy in different respiration conditions : a modeling study*. Radiother Oncol, vol. 81, no. 1, pages 97–104, Oct 2006. (Cité en page 145.)
- [Lax *et al.* 1994] I. Lax, H. Blomgren, I. Näslund et R. Svanström. *Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects*. Acta Oncol, vol. 33, no. 6, pages 677–683, 1994. (Cité en pages 30, 142 et 143.)
- [Leksell 1949] L Leksell. *A stereotaxic apparatus for intracerebral surgery*. Acta Chir Scand, vol. 99, pages 229–33, 1949. (Cité en page 142.)
- [Leksell 1951] L Leksell. *The stereotaxic method and radiosurgery of the brain*. Acta Chir Scand, vol. 102, pages 316–9, 1951. (Cité en page 142.)
- [Leksell 1983] L Leksell. *Stereotactic radiosurgery*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, vol. 46, no. 9, pages 797–803, 1983. (Cité en page 142.)
- [Lutz *et al.* 1988] W. Lutz, K. R. Winston et N. Maleki. *A system for stereotactic radiosurgery with a linear accelerator*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 14, no. 2, pages 373–381, Feb 1988. (Cité en page 142.)
- [Martin & Gaya 2010] A. Martin et A. Gaya. *Stereotactic body radiotherapy : a review*. Clin Oncol (R Coll Radiol), vol. 22, no. 3, pages 157–172, Apr 2010. (Cité en page 142.)
- [Martini *et al.* 1995] N. Martini, M. S. Bains, M. E. Burt, M. F. Zakowski, P. McCormack, V. W. Rusch et R. J. Ginsberg. *Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer*. J Thorac Cardiovasc Surg, vol. 109, no. 1, pages 120–129, Jan 1995. (Cité en page 142.)
- [McGarry *et al.* 2005] Ronald C. McGarry, Lech Papiez, Mark Williams, Tia Whitford et Robert D. Timmerman. *Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small-cell lung carcinoma : phase I study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 63, no. 4, pages 1010–1015, Nov 2005. (Cité en page 142.)
- [Nagata *et al.* 2005] Yasushi Nagata, Kenji Takayama, Yukinori Matsuo, Yoshiki Norihisa, Takashi Mizowaki, Takashi Sakamoto, Masato Sakamoto, Michihide Mitsumori, Keiko Shibuya, Norio Araki, Shinsuke Yano et Masahiro Hiraoka. *Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 63, no. 5, pages 1427–1431, Dec 2005. (Cité en page 142.)

- [Negoro *et al.* 2001] Y. Negoro, Y. Nagata, T. Aoki, T. Mizowaki, N. Araki, K. Takayama, M. Kokubo, S. Yano, S. Koga, K. Sasai, Y. Shibamoto et M. Hiraoka. *The effectiveness of an immobilization device in conformal radiotherapy for lung tumor : reduction of respiratory tumor movement and evaluation of the daily setup accuracy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 50, no. 4, pages 889–898, Jul 2001. (Cité en page 145.)
- [Nesbitt *et al.* 1995] J. C. Nesbitt, JB Putnam Jr, G. L. Walsh, J. A. Roth et C. F. Mountain. *Survival in early-stage non-small cell lung cancer.* Ann Thorac Surg, vol. 60, no. 2, pages 466–472, Aug 1995. (Cité en page 142.)
- [Nyman *et al.* 2006] Jan Nyman, Karl-Axel Johansson et Ulla Hultén. *Stereotactic hypofractionated radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer—mature results for medically inoperable patients.* Lung Cancer, vol. 51, no. 1, pages 97–103, Jan 2006. (Cité en page 142.)
- [Onishi *et al.* 2007] Hiroshi Onishi, Hiroki Shirato, Yasushi Nagata, Masahiro Hiraoka, Masaharu Fujino, Kotaro Gomi, Yuzuru Niibe, Katsuyuki Karasawa, Kazushige Hayakawa, Yoshihiro Takai, Tomoki Kimura, Atsuya Takeda, Atsushi Ouchi, Masato Hareyama, Masaki Kokubo, Ryusuke Hara, Jun Itami, Kazunari Yamada et Tsutomu Araki. *Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer : updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study.* J Thorac Oncol, vol. 2, no. 7 Suppl 3, pages S94–100, Jul 2007. (Cité en page 142.)
- [Purdie *et al.* 2007] Thomas G Purdie, Jean-Pierre Bissonnette, Kevin Franks, Andrea Bezjak, David Payne, Fanny Sie, Michael B Sharpe et David A Jaffray. *Cone-beam computed tomography for on-line image guidance of lung stereotactic radiotherapy : localization, verification, and intrafraction tumor position.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 68, no. 1, pages 243–252, May 2007. (Cité en pages 26, 143 et 168.)
- [Qiao *et al.* 2003] Xueying Qiao, Owe Tullgren, Ingmar Lax, Florin Sirzén et Rolf Lewensohn. *The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer.* Lung Cancer, vol. 41, no. 1, pages 1–11, Jul 2003. (Cité en page 142.)
- [Ricardi *et al.* 2010] Umberto Ricardi, Andrea Riccardo Filippi, Alessia Guarneri, Francesca Romana Giglioli, Patrizia Ciammella, Pierfrancesco Franco, Cristina Mantovani, Piero Borasio, Giorgio Vittorio Scagliotti et Riccardo Ragona. *Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer : results of a prospective trial.* Lung Cancer, vol. 68, no. 1, pages 72–77, Apr 2010. (Cité en page 142.)
- [Sibley 1998] G. S. Sibley. *Radiotherapy for patients with medically inoperable Stage I nonsmall cell lung carcinoma : smaller volumes and higher doses—a review.* Cancer, vol. 82, no. 3, pages 433–438, Feb 1998. (Cité en page 142.)
- [Sonke *et al.* 2009] Jan-Jakob Sonke, Maddalena Rossi, Jochem Wolthaus, Marcel van Herk, Eugene Damen et Jose Belderbos. *Frameless stereotactic body radiotherapy for lung cancer using four-dimensional cone beam CT guidance.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 74, no. 2, pages 567–574, Jun 2009. (Cité en pages 124, 128, 143, 164 et 166.)
- [Takeda *et al.* 2009] Atsuya Takeda, Naoko Sanuki, Etsuo Kunieda, Toshio Ohashi, Yohei Oku, Toshiaki Takeda, Naoyuki Shigematsu et Atsushi Kubo. *Stereotactic body radiotherapy for primary lung cancer at a dose of 50 Gy total in five fractions to the periphery of the planning target volume calculated using a superposition algorithm.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 73, no. 2, pages 442–448, Feb 2009. (Cité en page 142.)
- [Thengumpallil *et al.* 2010] S. Thengumpallil, G. Bouilhol et M. Ayadi. *Non-small cell lung cancer stereotactic body radiation therapy : Interest and example of 4D computed*

- tomography*. In 49èmes Journées Scientifiques de la Société Française de Physique Médicale, 2010. (Cité en page 145.)
- [Timmerman *et al.* 2006] Robert D Timmerman, Jeff Michalski, Jack Fowler, Hak Choy, David Johnstone, James M Galvin et Elizabeth Gore. *A phase II trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in the treatment of patients with medically inoperable stage I/II non-small cell lung cancer*. Rapport technique 0236, Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), 2006. (Cité en page 144.)
- [Timmerman *et al.* 2007] Robert D. Timmerman, Clint Park et Brian D. Kavanagh. *The North American experience with stereotactic body radiation therapy in non-small cell lung cancer*. J Thorac Oncol, vol. 2, no. 7 Suppl 3, pages S101–S112, Jul 2007. (Cité en page 142.)
- [Timmerman *et al.* 2010] Robert Timmerman, Rebecca Paulus, James Galvin, Jeffrey Michalski, William Straube, Jeffrey Bradley, Achilles Fakiris, Andrea Bezjak, Gregory Videtic, David Johnstone, Jack Fowler, Elizabeth Gore et Hak Choy. *Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer*. JAMA, vol. 303, no. 11, pages 1070–1076, Mar 2010. (Cité en pages 142 et 144.)
- [van Loon *et al.* 2012] Judith van Loon, Christian Siedschlag, Joep Stroom, Hans Blauwgeers, Robert-Jan van Suylen, Joost Kneijens, Maddalena Rossi, Angela van Baardwijk, Liesbeth Boersma, Houke Klomp, Wouter Vogel, Sjaak Burgers et Kenneth Gilhuijs. *Microscopic disease extension in three dimensions for non-small-cell lung cancer : development of a prediction model using pathology-validated positron emission tomography and computed tomography features*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 82, no. 1, pages 448–456, Jan 2012. (Cité en page 144.)
- [Videtic *et al.* 2009] Gregory M M Videtic, William Parker, Anurag K Singh, Kenneth R Olivier, Joe Y Chang, Steven E Schild, Quynh-Thu Le et Kyoung-hwa Bae. *A randomized phase II study comparing 2 stereotactic body radiation therapy (SBRT) schedules for medically inoperable patients with stage I peripheral non-small cell lung cancer*. Rapport technique 0915, Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), 2009. (Cité en pages 142 et 144.)
- [Wulf *et al.* 2000] J. Wulf, U. Hdinger, U. Oppitz, B. Olshausen et M. Flentje. *Stereotactic radiotherapy of extracranial targets : CT-simulation and accuracy of treatment in the stereotactic body frame*. Radiother Oncol, vol. 57, no. 2, pages 225–236, Nov 2000. (Cité en page 144.)
- [Zimmermann *et al.* 2006] Frank B. Zimmermann, Hans Geinitz, Sabine Schill, Reinhard Thamm, Carsten Nieder, Ulrich Schratzenstaller et Michael Molls. *Stereotactic hypofractionated radiotherapy in stage I (T1-2 N0 M0) non-small-cell lung cancer (NSCLC)*. Acta Oncol, vol. 45, no. 7, pages 796–801, 2006. (Cité en page 142.)

Mouvement respiratoire et marges de sécurité

Sommaire

5.1	Introduction	162
5.1.1	Les erreurs	162
5.1.2	Les marges de sécurité	163
5.1.2.1	Le calcul	163
5.1.2.2	Les hypothèses	165
5.1.3	Prise en compte du mouvement respiratoire	167
5.1.4	Autres erreurs	168
5.2	Contributions	169
5.2.1	Implémentation clinique de la stratégie "mid-position"	169
5.2.1.1	Introduction	169
5.2.1.2	Planification de traitement et repositionnement	170
5.2.1.3	Reconstruction de l'image de <i>mid-position</i>	171
5.2.1.4	Calcul des marges de sécurité	174
5.2.1.5	Intégration dans le flux de données cliniques	175
5.2.1.6	Résultats préliminaires	177
5.2.1.7	Conclusion	178
5.2.2	Prise en compte de l'asymétrie du mouvement respiratoire	180
5.2.2.1	Résumé de l'article	181
5.3	Conclusion du chapitre	191
	Bibliographie	192

5.1 Introduction

La planification de traitements en radiothérapie externe implique la définition de marges de sécurité autour du volume cible pour passer du CTV au PTV afin de prendre en compte les erreurs géométriques qui peuvent survenir au cours du traitement (voir 1.2.4). Dans le cas de tumeurs pulmonaires, le mouvement tumoral induit par la respiration représente une importante source d'erreur puisqu'il peut dépasser 2 cm d'amplitude [Seppenwoolde *et al.* 2002, Mageras *et al.* 2004, Guckenberger *et al.* 2007c, Sonke *et al.* 2008, Bissonnette *et al.* 2009, Pepin *et al.* 2010]. Dans ce chapitre, nous allons dans un premier temps définir les erreurs géométriques et détailler le calcul des marges de sécurité en présence de mouvements respiratoires. Au travers de deux contributions, nous verrons ensuite comment la stratégie de traitement de "mid-position" a été mise en place dans le cadre d'un essai clinique au Centre Léon Bérard, et nous décrirons une étude visant à adapter le calcul des marges de sécurité en présence de mouvements respiratoires asymétriques.

5.1.1 Les erreurs

De nombreuses études ont tenté de proposer des méthodes de calcul de marges pour passer du CTV au PTV [van Herk 2004]. La plupart d'entre elles visent à combiner les différentes erreurs géométriques survenant au cours de la préparation ou de l'exécution du traitement. Deux types d'erreurs sont distingués :

- **Les erreurs aléatoires** : ce sont des erreurs qui se manifestent de manière différente à chaque séance. Elle participent au flou de la dose cumulée sur la totalité du traitement (voir Figure 5.1) et sont quantifiées par leur écart-type σ .
- **Les erreurs systématiques** : ce sont des erreurs introduites lors de la préparation du traitement. Pour un patient donné elles se manifestent de manière identique à chaque séance et conduisent à un déplacement de la distribution de dose cumulée par rapport à la position du volume cible (voir Figure 5.1). Elles sont quantifiées par leur écart-type Σ .

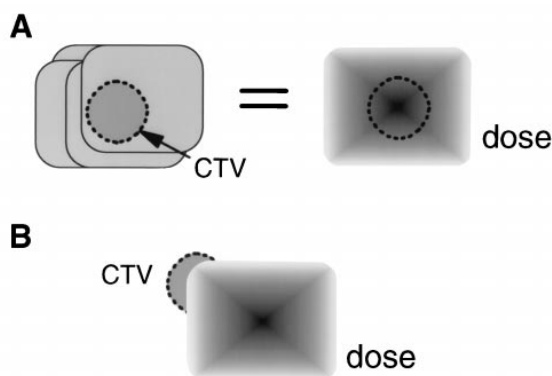


FIGURE 5.1 – Représentation de l'effet des différents types d'erreurs sur la distribution de dose. (A) Effet des erreurs aléatoires (σ) : distribution de dose floutée. (B) Effet des erreurs systématiques (Σ) : déplacement de la dose cumulée [van Herk *et al.* 2000].

Les erreurs systématiques et aléatoires peuvent être déterminées expérimentalement. Si l'on considère une erreur e , mesurée pour p patients et n séances, les écart-types

des composantes aléatoires (σ_e) et systématiques (Σ_e), ainsi que la moyenne de groupe (MG_e) sont déterminés comme décrit dans le Tableau 5.1. MG_e est obtenue en calculant la moyenne des erreurs moyennes par patient, Σ_e correspond à l'écart-type des erreurs moyennes par patient et σ_e est la moyenne quadratique des écart-types des erreurs par patient.

	Pat. 1	Pat. 2	...	Pat. p
Séance 1	e_{11}	e_{21}		e_{p1}
Séance 2	e_{12}	e_{22}		e_{p2}
Séance 3	e_{13}	-		e_{p3}
...			...	
Séance n	e_{1n}	-		e_{pn}
Moyenne	m_1	m_2		m_p
Écart-type	s_1	s_2		s_p

$$MG_e = \frac{1}{p} \sum_{i=1}^p m_i \quad (5.1)$$

$$\Sigma_e = \sqrt{\frac{1}{p-1} \sum_{i=1}^p (m_i - MG_e)^2} \quad (5.2)$$

$$\sigma_e = \sqrt{\frac{1}{p} \sum_{i=1}^p s_p^2} \quad (5.3)$$

TABEAU 5.1 – Description de la méthode de calcul des écart-types des composantes aléatoires et systématiques d'une erreur e mesurée pour p patients et n séances [van Herk 2004].

En radiothérapie externe, les différentes sources d'erreurs peuvent être classées en trois catégories :

- **Les erreurs sur la définition des volumes cibles** : Elles correspondent aux variations inter-observateurs et intra-observateurs de délinéation des volumes cibles. Elles reflètent le fait que tous les radiothérapeutes, compte tenu de leur expérience, ne couturent pas les volumes cibles de la même façon, de même que chacun d'eux, étant donné les incertitudes dues à la qualité d'image, ne contourne pas à chaque fois de la même façon (voir chapitre 3). Ce sont des erreurs purement systématiques, sans composante aléatoire.
- **Les erreurs de position inter-séances** : Elles regroupent les variations de la position du volume cible d'une séance à l'autre par rapport à ce qui avait été prévu lors de la planification du traitement (erreurs de repositionnement et mouvement des organes). Elles peuvent comporter à la fois une composante systématique et une composante aléatoire.
- **Les erreurs de position intra-séances** : Ce sont les variations de la position du volume cible au cours d'une même séance par rapport à la configuration prévue lors de la planification du traitement. Elles peuvent comporter à la fois une composante systématique et une composante aléatoire.

5.1.2 Les marges de sécurité

5.1.2.1 Le calcul

[van Herk *et al.* 2000] ont introduit le concept d'histogramme dose-population pour formaliser de manière rigoureuse le calcul de marges. La méthodologie proposée est basée sur un modèle statistique des erreurs géométriques systématiques et aléatoires en prenant en compte le fait que les erreurs systématiques ont plus d'impact sur la perte de couverture dosimétrique du volume cible que les erreurs aléatoires [Stroom *et al.* 1999]. À toute

marge est associée une probabilité de couverture dosimétrique correcte du volume cible. Autrement dit, pour une marge donnée, on peut prétendre couvrir correctement le volume cible avec une certaine isodose, et ceci avec un certain niveau de confiance pour la population traitée. Le modèle, bien qu'issu d'une théorie statistique avancée, est présenté sous la forme d'une recette facilement applicable en routine clinique en combinant les erreurs systématiques et aléatoires de la façon suivante :

$$M = \alpha\Sigma + \beta\sqrt{\sigma^2 + \sigma_p^2} - \beta\sigma_p \quad (5.4)$$

avec :

- Σ et σ les écart-types des erreurs systématiques et aléatoires. Ils sont obtenus en additionnant quadratiquement les écart-types des différentes erreurs.
- σ_p : Ce terme correspond à l'écart-type décrivant la largeur de la pénombre, cette dernière étant modélisée par une gaussienne cumulative. Étant donné que la pénombre contribue au flou de la distribution de dose, elle doit être intégrée aux erreurs aléatoires. [Sonke *et al.* 2009] ont proposé des valeurs de σ_p pour un faisceau de photons dans l'eau (tissus mous) et le poumon (voir Tableau 5.2).

Milieu	Valeur de σ_p (mm)
Eau	3.2
Poumon	6.4

TABLEAU 5.2 – Valeurs de σ_p pour un faisceau de photons dans l'eau et le poumon [Sonke *et al.* 2009].

- β le facteur multiplicatif des erreurs aléatoires. Il détermine le niveau de dose considéré par le mode de prescription, c'est-à-dire l'isodose minimale couvrant correctement le volume cible. $\beta\sqrt{\sigma^2 + \sigma_p^2}$ est la distance entre l'isodose 50% et l'isodose de prescription sur la carte de dose floutée par la combinaison de toutes erreurs aléatoires. $\beta\sigma_p$ est la distance entre l'isodose 50% et l'isodose de prescription sur la carte de dose planifiée. Cependant, cette distance est prise en compte de manière intrinsèque lors de la planification du traitement, elle doit donc être retranchée à la marge calculée. Quelques valeurs de β sont données par [van Herk *et al.* 2000] et listées dans le Tableau 5.3 en fonction de l'isodose de prescription.

Isodose de prescription (%)	Valeur de β
80	0.84
85	1.03
90	1.28
95	1.64
99	2.34

TABLEAU 5.3 – Valeurs de β pour différentes isodoses de prescription [van Herk *et al.* 2000].

Les valeurs de β données par [van Herk *et al.* 2000] en fonction de l'isodose de prescription ne prennent pas en compte l'influence de tous les faisceaux de traitement sur les marges à appliquer. [McKenzie *et al.* 2000] ont déterminé d'autres valeurs pour différentes configurations : de 1 à 6 faisceaux coplanaires, opposés ou non. Par exemple, pour des faisceaux équi-pondérés et une isodose de prescription de

95%, le niveau de la dose floutée par les erreurs aléatoires à considérer n'est plus de 95% mais de $(100 - 5n/p)\%$ avec n le nombre total de faisceaux, $p = 1$ pour des faisceaux non opposés et non parallèles, $p = 2$ pour des faisceaux opposés et parallèles et $p = n$ dans la direction perpendiculaire aux faisceaux quelle que soit la configuration (faisceaux opposés ou non).

- α : Le facteur multiplicatif des erreurs systématiques détermine le niveau de confiance ou la part de la population correctement traitée au niveau de dose de prescription. Un niveau de confiance de 90% est souvent considéré comme acceptable. Quelques valeurs de α sont données par [van Herk *et al.* 2000] et listées dans le Tableau 5.4 en fonction du niveau de confiance souhaité et du niveau de conformation. En effet, la conformation peut ne pas être parfaite dans certaines directions, réduisant la marge requise. Par exemple, pour un traitement avec deux champs opposés, la conformation se fait seulement en deux dimensions (perpendiculairement aux faisceaux). Lorsque plusieurs paires de champs sont distribuées autour du patient, la conformation devient tridimensionnelle, augmentant la précision de la délivrance de la dose et donc le niveau de précision requis sur la position du volume cible. Les marges doivent alors être augmentées par rapport à une conformation bidimensionnelle. Un niveau de confiance de 100% est irréaliste car cela correspondrait à une marge infinie. Les valeurs de α calculées par [van Herk *et al.* 2000] supposent des erreurs systématiques isotropes. [Yoda & Nakagawa 2011] ont proposé une extension du modèle de [van Herk *et al.* 2000] en considérant des erreurs systématiques anisotropes, aboutissant à des valeurs de α réduites (voir Tableau 5.4). De cette façon, l'influence des marges dans une direction sur les marges requises dans les autres directions de l'espace est prise en compte.

Niveau de confiance (% de patients)	Valeurs de α		
	1D	2D	3D
80	1.28	1.79	2.16 (1.80*)
85	1.44	1.95	2.31 (1.94*)
90	1.64	2.15	2.5 (2.11*)
95	1.96	2.45	2.79 (2.39*)
99	2.60	3.04	3.36 (2.93*)

TABLEAU 5.4 – Valeurs de α pour différents niveaux de confiance et différents niveaux de conformation selon [van Herk *et al.* 2000] ou (*) [Yoda & Nakagawa 2011].

5.1.2.2 Les hypothèses

Des hypothèses simplificatrices ont été adoptées par [van Herk *et al.* 2000] afin d'aboutir à une recette de calcul à la fois simple et valide dans la majorité des cas [van Herk *et al.* 2003, Witte *et al.* 2004]. Parmi celles-ci on trouve :

- La population de patients est supposée homogène, c'est-à-dire que les écarts types sont pris de manière identique pour chaque patient. Une façon de prendre en compte d'éventuelles inhomogénéités de la population serait de calculer des histogrammes dose-population pour différents sous-groupes de patients et d'en faire la moyenne pondérée selon la population de chaque sous-groupe.

- Le nombre de séances est supposé suffisamment grand, tel que la moyenne des erreurs aléatoires soit nulle, c'est-à dire que la dose cumulée, floutée par les erreurs aléatoires, soit centrée sur la position moyenne du volume cible. Dans le cas de traitements hypofractionnés, cette hypothèse n'est pas respectée. La méthode consiste alors à introduire une erreur systématique supplémentaire, égale à la somme quadratique des erreurs aléatoires, divisée par la racine carrée du nombre de séances [Leong 1987, van Herk *et al.* 2003]. Cependant, comme relevé par [Sonke *et al.* 2009], si les erreurs sont quantifiées à partir de données issues d'un nombre limité de séances, cet effet sera implicitement pris en compte lors du calcul de marges.
- Le volume cible (CTV) est supposé sphérique. Cependant, comme la recette a été établie indépendamment de la forme du CTV, ceci implique en toute rigueur que, tant que les dimensions du CTV restent assez grandes devant les erreurs aléatoires, le résultat reste aussi indépendant de la forme du CTV.
- La conformation est supposée idéale. En réalité, elle varie en fonction de la direction. Une solution possible à ce problème est de déterminer une marge moyenne. Il est aussi envisageable de calculer des histogrammes dose-population pour des sous-groupes de patients selon la direction de l'erreur systématique (direction avec un haut niveau de conformation ou non) et d'en faire la moyenne pondérée selon la population de chaque sous-groupe. Comme décrit dans la partie précédente, il est aussi possible de réduire la dimensionnalité des erreurs de conformation en se plaçant dans l'un des cas 1D, 2D, 3D ou à des niveau intermédiaires pour prendre en compte des imperfections de conformation.
- Les rotations et les changements de forme du CTV ne sont pas pris en compte. Une solution pour intégrer ces paramètres serait de les convertir localement en des translations et ainsi appliquer des recettes « locales ».
- Les erreurs sont considérées comme isotropes mais des erreurs anisotropes peuvent facilement être prises en compte en appliquant la recette dans toutes les directions.
- Les différentes sources d'erreurs sont supposées statistiquement indépendantes. Étant donné qu'elles sont introduites à différentes étapes du traitement et qu'elles ont des causes différentes, cette hypothèse semble valide dans la majorité des cas.
- La combinaison des différentes erreurs est supposée suivre une distribution de probabilité gaussienne. Cette supposition est basée sur le théorème central limite qui établit la convergence de la combinaison de plusieurs distributions de probabilité de formes arbitraires vers une distribution normale, à condition qu'aucune d'elles n'exerce une influence significativement supérieure aux autres. Cet aspect est discuté en détail dans la partie 5.2.2.

5.1.3 Prise en compte du mouvement respiratoire

Comme évoqué au chapitre 1, le mouvement respiratoire introduit des incertitudes sur la position de la tumeur au cours du traitement (erreurs de position intra-séances). La manière actuelle la plus classique de les prendre en compte dans la définition des marges de sécurité est de définir un volume intermédiaire entre le CTV et le PTV, l'ITV [ICRU 1999], qui couvre l'intégralité de l'excursion tumorale. De cette façon, les erreurs liées au mouvement respiratoire sont ajoutées linéairement aux autres erreurs. Or, il a été montré que l'ITV défini de cette manière surestime l'influence du mouvement respiratoire sur la dose délivrée au volume cible [Ekberg *et al.* 1998, Engelsman *et al.* 2001, Wolthaus *et al.* 2008b] et il est recommandé de combiner les différentes erreurs de manière quadratique, et non linéaire [ICRU 1999, ICRU 2010]. L'ITV est d'ailleurs désormais considéré comme un volume optionnel pour passer du CTV au PTV [ICRU 2010].

Le mouvement respiratoire a pour effet de flouter la dose reçue par le volume cible. Il apparaît alors naturel de le considérer comme une erreurs aléatoire et de l'intégrer parmi les autres erreurs dans le calcul des marges de sécurité [van Herk *et al.* 2003] :

$$M = \alpha\Sigma + \beta\sqrt{\sigma^2 + \sigma_p^2 + \sigma_m^2} - \beta\sigma_p \quad (5.5)$$

avec σ_m l'écart-type des positions du volume cible au cours de la respiration. La difficulté est alors d'obtenir une image de la position moyenne de la tumeur au cours du temps, autour de laquelle la dose est floutée. Grâce à la TDM 4D, il est aujourd'hui possible d'obtenir la position moyenne temporelle [Wolthaus *et al.* 2006, Wolthaus *et al.* 2008a] et c'est autour de cette position, appelée *mid-position*, que les marges de sécurité sont définies.

Comme décrit dans le paragraphe 5.1.2.1, les marges de sécurité sont définies selon un modèle statistique. Contrairement à une stratégie ITV, ceci implique que le volume cible peut sortir de l'isodose de prescription durant une partie du temps tout en recevant une dose cumulée conforme à la dose prescrite. En effet, étant donné que la dose est prescrite sur une isodose inférieure à 100 %, même si le volume cible sort de l'isodose de prescription pendant une petite portion du cycle respiratoire, cette perte de couverture est compensée par le temps passé dans les zones où la dose est supérieure à la dose de prescription. Ainsi, en combinant les différentes erreurs aléatoires, les marges de sécurité sont réduites par rapport à une stratégie ITV et le sont d'autant plus que la pénombre de la dose est large (comme dans les poumons) et que l'amplitude du mouvement est grande. Cette réduction des marges est d'ailleurs similaire à celle obtenue avec une stratégie d'irradiation sur une portion restreinte du cycle respiratoire (*gating*) [Wolthaus *et al.* 2008b]. La Figure 5.2 illustre la différence de couverture dosimétrique entre les stratégies ITV et *mid-position* par rapport à une situation statique. La surestimation de l'influence du mouvement respiratoire sur la dose délivrée dans le cas d'une stratégie ITV se traduit par un surdosage des bords de la cible (et donc des OAR). En effet, ils reçoivent une dose supérieure à la dose prescrite (flèches noires sur la figure).

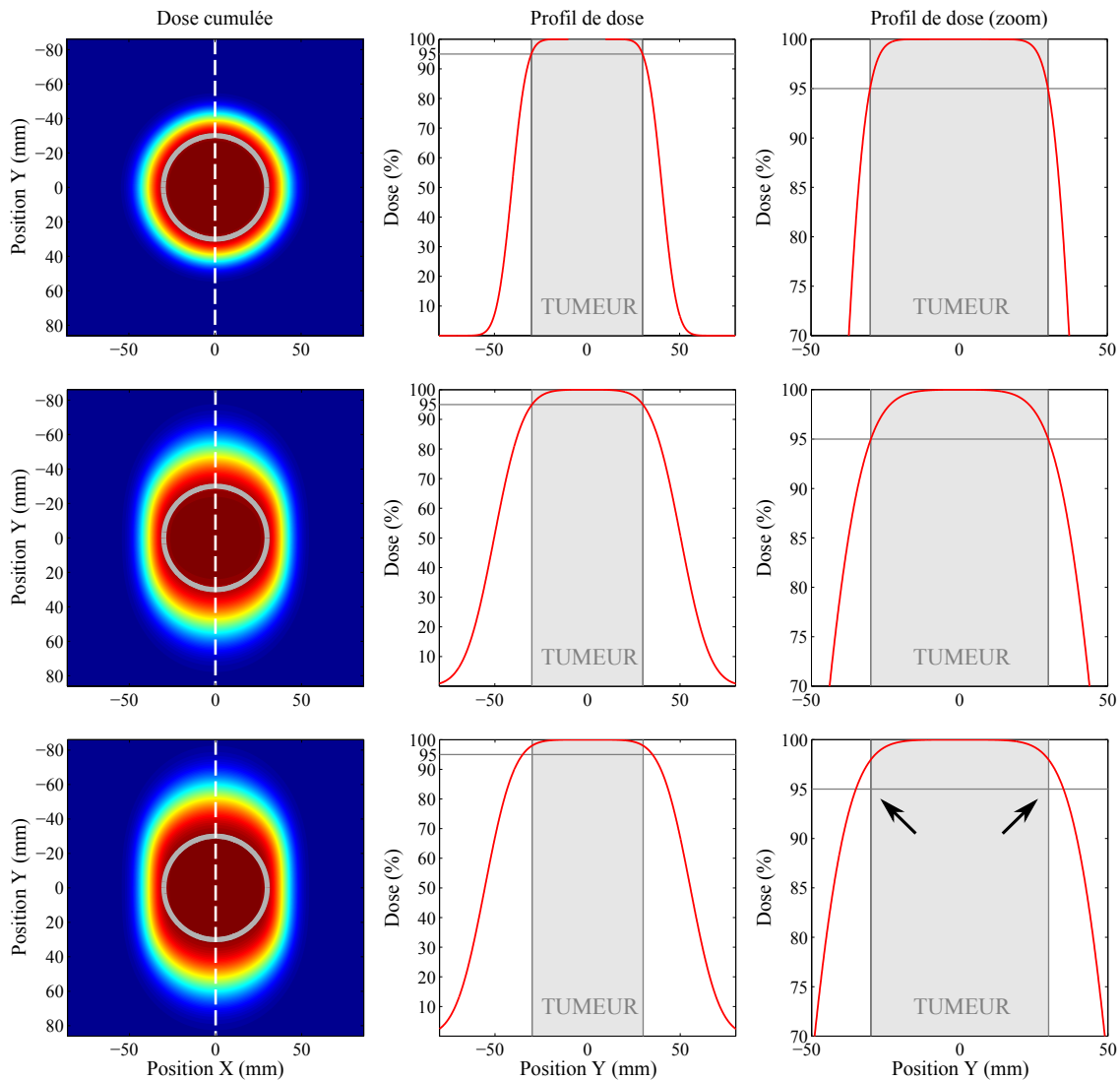


FIGURE 5.2 – Comparaison des stratégies ITV et mid-position en termes de couverture dosimétrique : exemple pour une isodose de prescription de 95%. De gauche à droite : distribution de dose cumulée, profil de dose dans la direction Y (pointillés blanc), zoom au niveau de l'isodose de prescription. De haut en bas : situation statique, stratégie mid-position, stratégie ITV. Les limites du volume cible sont matérialisées par des traits gris.

5.1.4 Autres erreurs

En plus du mouvement respiratoire, des erreurs de délinéation et des erreurs "classiques" de positionnement (liées aux systèmes de contention et de repositionnement), d'autres erreurs spécifiques sont à prendre en compte dans le cas de tumeurs soumises à la respiration. Les erreurs liées à aux variations inter- et intra-séances du mouvement tumoral (*baseline shift*, voir paragraphe 1.3) peuvent dépasser 1 mm d'écart-type et doivent donc être intégrées au calcul de marges [Purdie *et al.* 2007, Guckenberger *et al.* 2007a, Guckenberger *et al.* 2007c, Sonke *et al.* 2008, Coolens *et al.* 2008, Bissonnette *et al.* 2009, Guckenberger *et al.* 2009a, Rit *et al.* 2012, James *et al.* 2012, Clements *et al.* 2013].

Une étude réalisée au cours de ce doctorat a montré que le *baseline shift* inter-séance peut être à l'origine d'une perte importante de couverture dosimétrique du volume cible dans le cas de petites tumeurs périphériques. Cette étude a été présentée lors d'une conférence internationale et est décrite en annexe 1 [Bouilhol *et al.* 2009].

5.2 Contributions

Nous avons vu qu'une stratégie d'irradiation sur la position moyenne pondérée dans le temps peut permettre de réduire les marges de sécurité par rapport à une stratégie ITV. Une partie du travail de cette thèse a consisté à participer à la mise en place d'un essai clinique de phase II comparant les deux stratégies de prise en compte du mouvement respiratoire, ITV et *mid-position*, pour le traitement des cancers bronchiques non à petite cellules localement avancés non opérés. Cette étude regroupe les expertises des médecins, physiciens médicaux et chercheurs. Le projet est porté par le Dr Line Claude, radiothérapeute, et David Sarrut, chargé de recherche, et ma contribution a essentiellement porté sur la définition des paramètres dosimétriques ainsi que sur l'élaboration et la mise en place du *workflow* clinique. Dans une première partie, les détails de la mise en place de cette étude sont exposés du point de vue de la physique médicale.

Le calcul des marges de sécurité selon la recette de [van Herk *et al.* 2000] suppose une distribution de probabilité gaussienne de la combinaison des différentes erreurs. Or, cette hypothèse peut ne pas être respectée en raison de la distribution non gaussienne et asymétrique du mouvement respiratoire. Dans la seconde partie, un modèle permettant de prendre compte ce caractère asymétrique dans le calcul des marges est proposé.

5.2.1 Implémentation clinique de la stratégie "mid-position"

5.2.1.1 Introduction

La survie globale dans le cas de carcinomes bronchiques non à petites cellules localement avancés non opérables est médiocre, en partie en raison d'un contrôle local insuffisant (12 à 40% [Kong *et al.* 2005, Sura *et al.* 2007]) avec les techniques d'irradiation conformationnelles actuelles. Alors qu'une augmentation des doses pourrait permettre d'améliorer le contrôle local [Kong *et al.* 2005, Bradley 2005, Rosenzweig *et al.* 2005], elle est souvent limitée par la taille des volumes cibles car elle entraînerait un risque de toxicité pulmonaire inacceptable.

La prise en compte des incertitudes sur la position du volume cible induites par le mouvement respiratoire peut être réalisée par l'irradiation sur une portion restreinte du cycle respiratoire (*gating*), en suivant les mouvements tumoraux en temps réel ou par des techniques de blocage respiratoire. Cependant, ces techniques peuvent être lourdes à mettre en place, nécessitent des équipements spécialisés, peuvent allonger le temps de traitement, et peuvent introduire de nouvelles sources d'incertitudes. La stratégie courante basée sur l'irradiation de l'ITV implique quant à elle l'irradiation d'une quantité importante de tissus sains sur la trajectoire de la tumeur. Elle n'est donc pas propice à une escalade de dose. Ainsi, l'alternative consistant à personnaliser et rationaliser les marges de traitement dans le cas d'une stratégie *mid-position* pourrait permettre de diminuer le volume de tissu pulmonaire sain irradié et ouvre donc la voie à une potentielle escalade de dose en conservant un niveau de complications acceptable.

L'étude que nous avons proposée est un essai clinique de phase II concernant 50 patients atteints d'un CBNPC cytologiquement ou histologiquement prouvé, non opéré, non métastatique, avec une portion parenchymateuse et sans atteinte controlatérale (T1-T4,N0-N3,M0). Il est le premier à comparer, dans deux bras randomisés, les deux stratégies ITV et *mid-position* en termes de :

- Taux de survie sans progression à 1 an,
- Taux de contrôle local à 1 an et 2 ans,
- Taux de survie globale à 1 an et 2 ans,
- Toxicité pulmonaire aigüe et tardive pendant le traitement, et 3 mois, 6 mois et 1 an après le début de la radiothérapie.

Etant donné le faible nombre de patients, des différences cliniques statistiquement significatives entre les deux stratégies seront difficiles à mettre en évidence. Néanmoins, cette étude permettra de :

- Évaluer de manière prospective la faisabilité de la stratégie *mid-position* en pratique courante,
- Évaluer un algorithme de recalage déformable en conditions cliniques,
- Évaluer le gain dosimétrique (HDV, probabilité de contrôle tumoral (TCP), probabilité de complication aux tissus sains (NTCP)) et la possibilité d'escalade de dose théorique dans le bras *mid-position* en restant dans les critères dosimétriques classiques sur les organes à risque,
- Identifier les patients pour lesquels une augmentation de dose serait rendue possible grâce à l'utilisation de la stratégie *mid-position* en raison du gain dosimétrique.

Enfin, une étude ancillaire aura pour objectif d'évaluer l'apport et les performances de la TEP-TDM 4D pour :

- La définition des volumes cibles (volume cible biologique (BTV)),
- L'évaluation précoce de la réponse à l'irradiation,
- Le dépistage précoce, en cours de radiothérapie, des patients susceptibles de développer des symptômes de pneumopathie radique.

Les détails de cette étude ont été présentés lors de conférences [Bouilhol *et al.* 2011, Pinho *et al.* 2012a, Pinho *et al.* 2012b, Pinho *et al.* 2013].

5.2.1.2 Planification de traitement et repositionnement

Le traitement est réalisé en respiration libre, sans asservissement respiratoire. Chaque patient bénéficie d'une acquisition TDM 4D, éventuellement associée à une acquisition TEP-TDM 4D. Dix phases respiratoires sont reconstruites ainsi que l'image MIP (voir paragraphe 2.1.3.2) et l'image 3D classique (floue, sans tri temporel des données) correspondant à une acquisition hélicoïdale lente (voir paragraphe 2.1.2).

Quel que soit le bras tiré par le patient, les planifications des deux stratégies est réalisée à des fins de comparaison. La stratégie ITV est la stratégie de routine en place au Centre Léon Bérard depuis de nombreuses années pour le traitement des tumeurs pulmonaires. L'ITV est délinéé sur l'image MIP (voir chapitre 3) et les OAR sur l'image 3D classique. Pour la stratégie *mid-position*, le GTV ainsi que les OAR sont délinéés sur l'image de position moyenne après que cette dernière ait été validée. La méthode

de reconstruction de cette image est décrite dans le paragraphe 5.2.1.3. Une marge est ensuite ajoutée autour du volume délinéé afin d'inclure dans le volume cible les extensions microscopiques de la maladie. Enfin, une dernière marge est définie pour obtenir le PTV, tenant compte des incertitudes géométriques du traitement. Le détail du calcul des marges est donné dans le paragraphe 5.2.1.4.

L'algorithme de calcul de dose utilisé est un algorithme de superposition-convolution. La dose prescrite est de 66 Gy (ou au moins 60 Gy si les contraintes dosimétriques ne le permettent pas) par fractions de 2 Gy, selon une technique conformationnelle classique utilisant des faisceaux d'énergie inférieure ou égale à 10 MV. Les contraintes aux organes à risque sont :

- Moelle épinière : dose maximale 45 Gy,
- Cœur : dose moyenne < 35 Gy,
- Œsophage : dose inférieure à 40 Gy sur 15 cm,
- Poumons sains : Volume irradié au-delà de 20 Gy $< 35\%$, volume irradié au-delà de 30 Gy $< 20\%$ et dose moyenne < 18 Gy.

L'image 3D classique est l'image de référence pour le calcul de la dose prévisionnelle et pour le repositionnement du patient pour les deux stratégies. Il a été montré que le calcul de dose sur cette image donne des résultats proches (sauf en bordure du PTV) d'un calcul 4D de la dose cumulée sur les différentes phases respiratoires [Ayadi 2007, Guckenberger *et al.* 2007b, Admiraal *et al.* 2008, Ehler & Tomé 2008]. L'utilisation de l'image de *mid-position* est également envisageable [Mexner *et al.* 2009, Heath *et al.* 2009] mais elle ne peut pas être utilisée pour le repositionnement du patient dans cette étude. En effet, le protocole de repositionnement prévoit une acquisition CBCT 3D de repositionnement avant le traitement les trois premiers jours puis une fois par semaine avec un recalage sur les tissus mous au niveau de la tumeur. Or, l'acquisition CBCT 3D produit une image floue, de même que l'image TDM 3D classique, mais contrairement à l'image de *mid-position*. L'image qui peut être mise en correspondance avec l'image CBCT 3D lors du repositionnement du patient est donc l'image TDM 3D classique, et non l'image de *mid-position*. Le recalage d'images floues suppose cependant que la position moyenne temporelle ne varie pas par rapport à la zone floue délimitant l'excursion de la tumeur. Des acquisitions CBCT 4D permettraient de s'affranchir de cette supposition en utilisant l'image de *mid-position* comme référence [Sonke *et al.* 2005, Sweeney *et al.* 2012].

5.2.1.3 Reconstruction de l'image de *mid-position*

Comme évoqué au paragraphe 5.1.3, la difficulté d'une stratégie basée sur la position moyenne de la tumeur pondérée dans le temps est d'obtenir l'image correspondante pour la planification du traitement. Cette position est généralement plus proche de la fin d'expiration que de la fin d'inspiration étant donné que la respiration passe plus de temps en fin d'expiration qu'en fin d'inspiration.

Une solution consiste à déterminer une position moyenne temporelle à partir du signal du mouvement de la tumeur mesuré dans les images TDM 4D. Les images doivent être reconstruites selon un tri en phases (voir paragraphe 2.1.3) afin de conserver l'information temporelle. Le signal peut être obtenu manuellement par la mesure de la position du barycentre du contour de la tumeur tracé sur les différentes phases respiratoires de l'examen TDM 4D [Benchalal *et al.* 2012], mais cette opération est fastidieuse. Le signal peut aussi être mesuré via des recalages rigides automatiques dans la région de la

tumeur entre les images des différentes phases respiratoires. En raison de l'hystérésis du mouvement, la position moyenne de la tumeur peut ne pas être située sur la trajectoire de la tumeur. La dernière étape consiste donc à déterminer la position de la trajectoire la plus proche de la position moyenne et de trouver la phase respiratoire correspondante, appelée *mid-ventilation* (voir Figure 5.3). Le logiciel de reconstruction du scanner est alors paramétré pour reconstruire l'image ainsi déterminée.

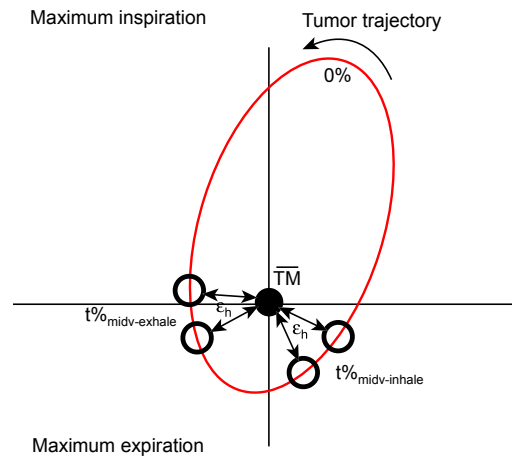


FIGURE 5.3 – Représentation schématisée de la trajectoire de la tumeur avec sa position moyenne temporelle (\overline{TM}) et plusieurs choix possibles pour la position *mid-ventilation* en expiration ($t\%_{midv-exhale}$) et en inspiration ($t\%_{midv-inhale}$). ϵ_h représente l'erreur due à l'hystérésis du mouvement [Wolthaus et al. 2006].

Dans le cas de tumeurs attachées au médiastin ou à la paroi thoracique, la détermination automatique du signal peut s'avérer complexe. Il est alors possible de substituer le signal du mouvement tumoral par celui du diaphragme. La méthode consiste à comparer l'intensité moyenne des pixels de chaque phase à celle de l'image moyenne dans la région du diaphragme, du côté du poumon où se trouve la tumeur [Wolthaus et al. 2006]. Il a également été montré que le signal issu d'un capteur abdominal de pression (utilisé pour le tri des données lors de la reconstruction de l'examen TDM 4D) peut permettre d'obtenir une position moyenne temporelle [Guckenberger et al. 2009b], même dans le cas d'images TDM 4D reconstruites selon un tri en amplitude.

En raison de l'hystérésis du mouvement de la tumeur, une erreur de l'ordre de 1 mm (1 écart-type) peut exister sur la position moyenne temporelle approximée par la *mid-ventilation* [Wolthaus et al. 2006]. Cette approximation peut être levée avec la méthode *mid-position* [Wolthaus et al. 2008a] et c'est cette méthode qui a été choisie pour l'essai clinique décrit ici. L'image de *mid-position* est obtenue en plusieurs étapes :

- Une première étape consiste à effectuer une série de recalages déformables entre une phase de référence et les neuf autres phases reconstruites de l'examen TDM 4D (dix phases reconstruites au total dans la présente étude). Il est préférable de choisir comme phase de référence la phase de fin d'expiration afin de minimiser l'impact d'éventuels artefacts de mouvement car elle est la moins sujette aux artefacts (voir chapitre 2).

L'un des principaux facteurs limitant la précision du recalage déformable dans le thorax concerne la prise en compte des mouvements de glissement à l'interface entre les poumons et la paroi thoracique [Wu et al. 2008, Schmidt-Richberg et al. 2009]. Des structures adjacentes peuvent ainsi avoir des mouvements indépendants,

correspondant à des discontinuités spatiales du mouvement. Afin d'intégrer ces discontinuités, le recalage est effectué séparément dans la région la plus mobile (poumons et abdomen), extraite automatiquement, et la région la moins mobile grâce à des algorithmes développés au sein de l'équipe [Murphy *et al.* 2011, Vandemeulebroucke *et al.* 2012, Delmon *et al.* 2013].

Cette étape aboutit à la production de champs de déformation, composés de vecteurs représentant la transformation de l'image de référence vers chacune des phases (voir Figure 5.4).

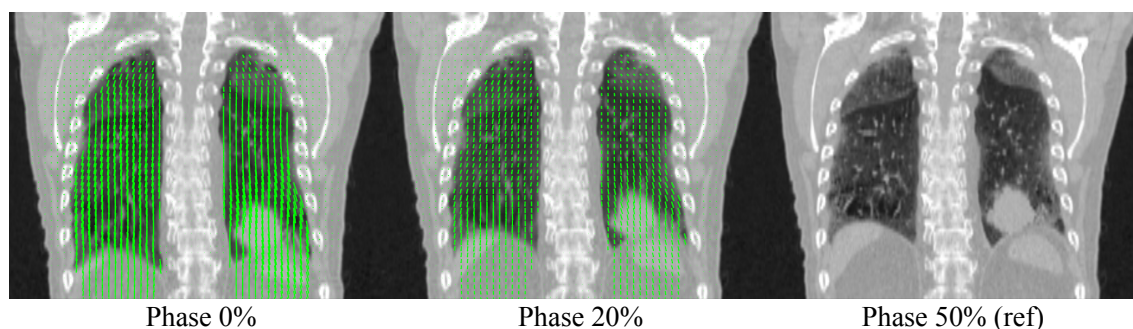


FIGURE 5.4 – Résultats de recalages déformables entre deux phases respiratoires (0% et 20%) et une phase de référence (50%). Recalages réalisés séparément dans la région la plus mobile (poumons et abdomen), extraite automatiquement, et la région la moins mobile. Les vecteurs des champs de déformation sont représentés par des flèches vertes. Le champ de déformation est nul sur l'image de référence.

- Les dix champs de vecteurs obtenus à l'étape précédente (dont un champ nul pour le recalage de la phase de référence vers elle-même) peuvent ensuite être moyennés puisqu'ils sont relatifs à une même référence. Le champ de vecteurs moyen ainsi calculé est ensuite inversé et peut être utilisé pour obtenir une image de position moyenne à partir de la phase de référence.
- Afin d'utiliser également les données des autres phases respiratoires, le champ de vecteur moyen inversé peut être combiné aux champs de déformations de la référence vers les autres phases afin d'obtenir d'autres champs de vecteurs permettant de calculer neuf images de position moyenne supplémentaires à partir de chacune des phases.
- Enfin, l'image finale de *mid-position* est obtenue par combinaison des dix images de position moyenne obtenues en calculant, soit l'image moyenne, soit l'image médiane. L'avantage de la moyenne est qu'elle utilise toutes les données disponibles, ce qui aboutit à une réduction importante du bruit par rapport aux phases individuelles. Cela peut s'avérer particulièrement intéressant dans le cas d'acquisition TEP 4D dont les images sont habituellement très bruitées [Kruis & van Herk 2010] (voir paragraphe 5.2.1.1, étude associée). La médiane présente quant à elle l'avantage d'être plus robuste aux aberrations qui peuvent apparaître avec les artéfacts de mouvement dans certaines phases respiratoires. La médiane a été choisie dans l'étude étant donné que les artéfacts constituent une source d'erreur lors de la planification (voir chapitre 2). Lorsque le nombre de phases respiratoires est pair, l'image médiane est calculée comme la moyenne du couple d'images médianes.

La Figure 5.5 donne un exemple d'image de *mid-position* et la Figure 5.6 résume la méthode de reconstruction décrite ci-dessus.

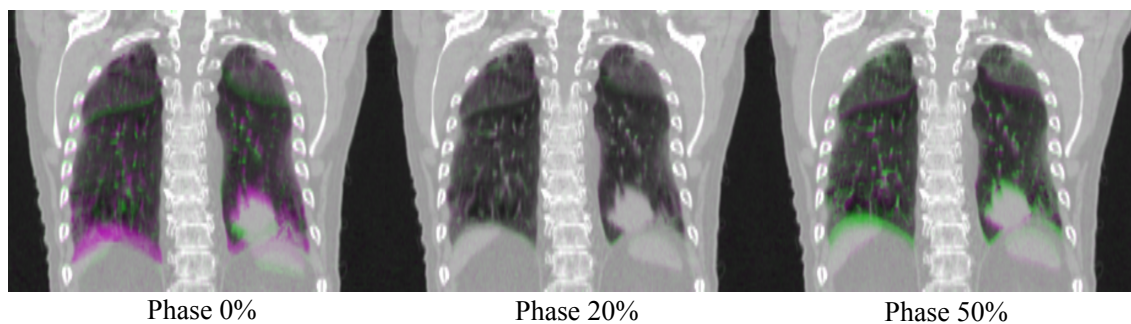


FIGURE 5.5 – Exemple d'image de mid-position représentée en superposition de trois phases respiratoires. L'image de mid-position apparaît en violet et les différentes phases en vert. Lorsque l'intensité des voxels est la même dans les deux images (mid-position et phase), la couleur est grise. Remarque : dans cet exemple, la position moyenne temporelle est proche de la phase 20%.

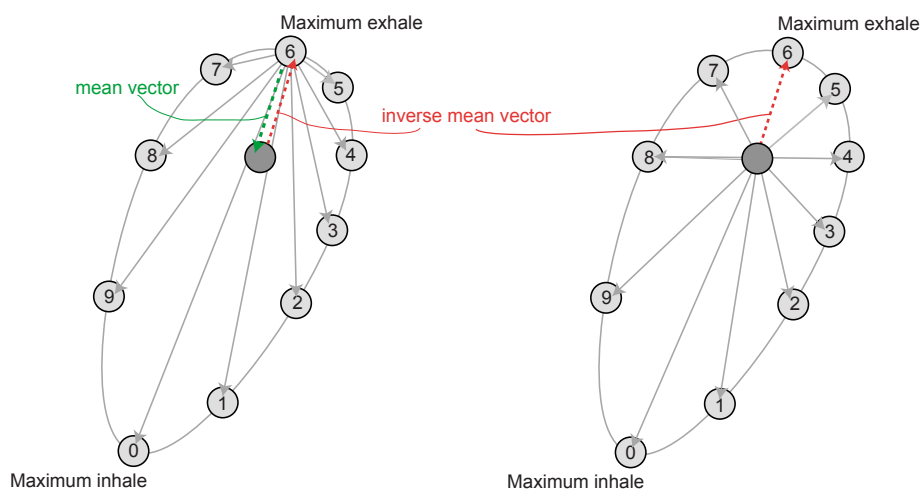


FIGURE 5.6 – Principe de reconstruction de l'image de mid-position. (Gauche) Recalages déformables entre une phase de référence (6) et les autres phases respiratoires puis moyenne des champs de vecteurs et inversion du champ de vecteur moyen pour obtenir une image de position moyenne à partir de la phase de référence. (Droite) Combinaison du champ de vecteur moyen inversé avec les champs de déformation de la référence vers les différentes phases afin d'obtenir d'autres champs de vecteurs permettant de calculer neuf images de position moyenne supplémentaires à partir de chacune des phases [Wolthaus *et al.* 2008a].

5.2.1.4 Calcul des marges de sécurité

Afin de tenir compte de l'extension microscopique de la maladie, une marge de 6 mm est ajoutée au GTV dans le cas de la stratégie *mid-position* ou à l'ITV dans le cas de la stratégie ITV [Giraud *et al.* 2000, Grills *et al.* 2007]. Ensuite, les marges de sécurité pour obtenir le PTV sont calculées selon l'Équation 5.5 pour la stratégie *mid-position* et l'Équation 5.4 pour la stratégie ITV avec $\alpha = 2,5$ (niveau de confiance de 90%), $\beta = 1.64$ (isodose de prescription 95%) et $\sigma_p = 6.4$ mm (pénombre dans le poumon, voir Tableau 5.2). Le Tableau 5.5 détaille les différentes erreurs prises en compte dans le calcul.

Les marges ainsi calculées sont de 11,4/12,3/11,3 mm dans les directions DG/TP/AP pour la stratégie ITV. Elles ne prennent pas en compte le mouvement respiratoire car son amplitude est ajoutée intrinsèquement lors de la définition de l'ITV. Pour la stratégie *mid-position*, les marges sont calculées pour chaque patient en tenant compte de l'amplitude du mouvement tumoral. Cette dernière est obtenue automatiquement dans chaque direction en relevant l'amplitude maximale des champs de vecteurs (utilisés pour reconstruire l'image de *mid-position*) dans la région du GTV préalablement délinéé.

	DG (mm)		TP (mm)		AP (mm)	
	Σ	σ	Σ	σ	Σ	σ
Délinéation ⁽¹⁾	4,0	-	4,0	-	4,0	-
Positionnement ⁽²⁾	1,3	2,7	1,7	3,5	1,4	2,4
Mouvement respiratoire ⁽³⁾	-	A/3	-	A/3	-	A/3

TABEAU 5.5 – Marges de sécurité définies dans l’essai clinique. ⁽¹⁾ Erreurs basées sur l’expérience clinique au Centre Léon Bérard. ⁽²⁾ Valeurs tirées de [Higgins et al. 2010], liées au protocole de repositionnement (une acquisition CBCT les trois premières séances puis une fois par semaine). ⁽³⁾ Stratégie *mid-position* uniquement [van Herk et al. 2003]. Abréviations : DG = direction droite-gauche, TP = direction tête-pieds, AP = direction antéro-postérieure, A = amplitude crête-à-crête du mouvement tumoral dans la direction considérée.

5.2.1.5 Intégration dans le flux de données cliniques

L’implémentation de la stratégie de *mid-position* requiert des algorithmes et des outils informatiques qui ne sont pas disponibles avec les solutions cliniques commerciales actuelles. Une partie importante du travail de ce doctorat a été consacrée à l’intégration clinique de tel outils. Outre les algorithmes de reconstruction de l’image de *mid-position*, un système complet de transfert de données a été mis en place au sein du réseau clinique existant. Pour cela une station de recherche dédiée avec d’importantes capacités de calcul a été installée dans le service de radiothérapie du Centre Léon Bérard. Afin d’assurer la communication avec les autres installations telles que le scanner 4D, les stations de délinéation ou les stations de calcul de dose, cet ordinateur a été doté d’un serveur DICOM [van Herk et al. 2010]. La validation de chaque étape de la planification de traitement par l’équipe clinique (physiciens médicaux et radiothérapeutes) est également réalisée sur cette station de recherche à l’aide d’un logiciel de visualisation développée par l’équipe de recherche en collaboration avec l’équipe clinique [Seroul & Sarrut 2008, Rit et al. 2011]. La Figure 5.7 présente schématiquement l’organisation du flux de données pour les deux stratégies.

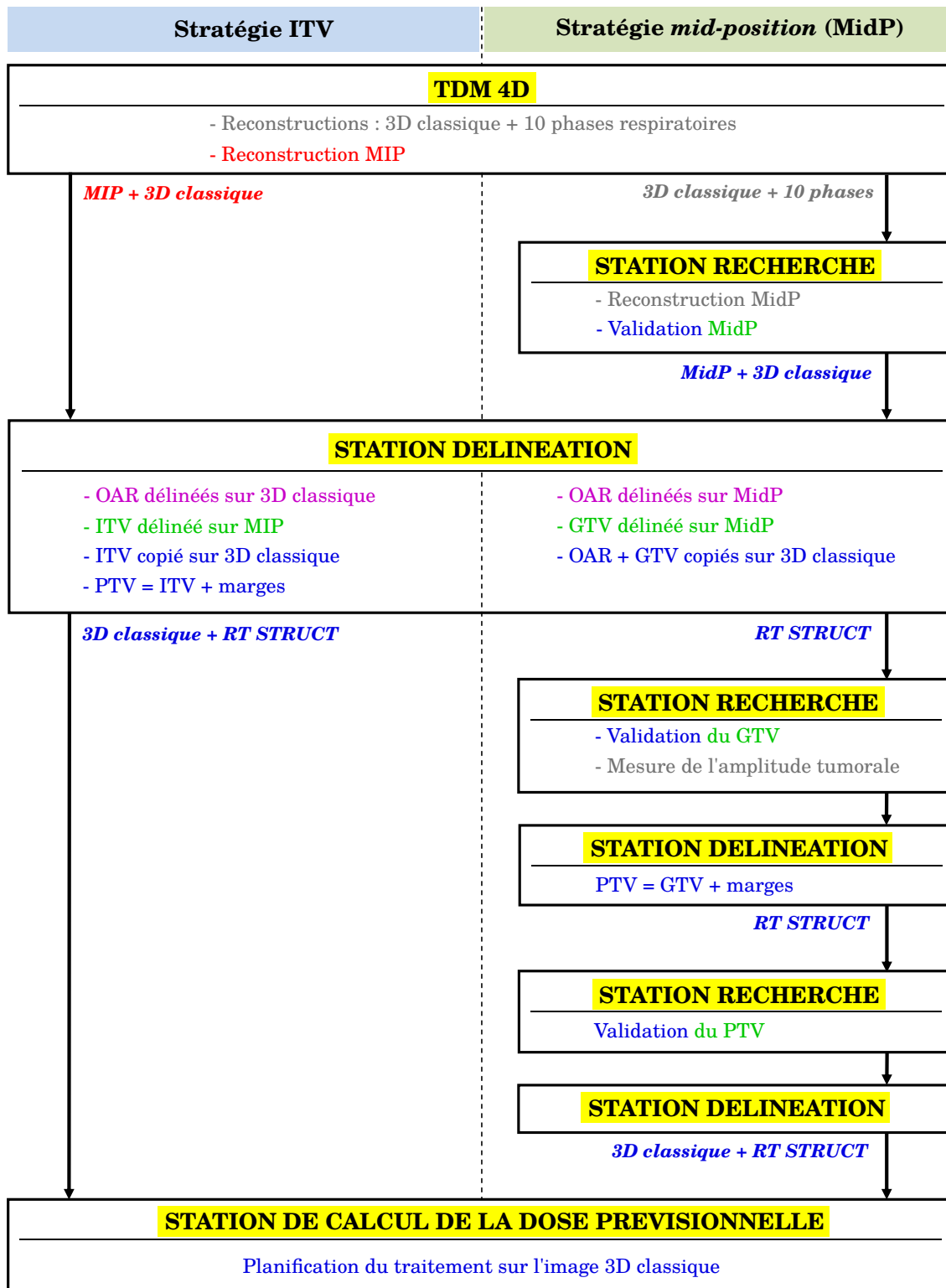


FIGURE 5.7 – Représentation schématique de l'organisation du flux de données pour les deux stratégies ITV et mid-position en fonction des opérateurs : (rouge) manipulateurs(trices), (magenta) dosimétristes, (vert) radiothérapeutes, (bleu) physiciens, (gris) automatique. Les informations en italique représentent les actions relatives au transfert des données DICOM.

5.2.1.6 Résultats préliminaires

Les résultats préliminaires de l'étude pour les 7 premiers patients sont regroupés dans les tableaux 5.6 et 5.7. Le Tableau 5.6 présente les résultats géométriques en termes d'amplitude du mouvement de la tumeur (A_T) et de la partie ganglionnaire de la lésion (A_N), ainsi qu'en termes de modification de la taille du volume cible tumoral (ΔPTV_T) et du volume cible ganglionnaire (ΔPTV_N) par rapport à la stratégie ITV. Le Tableau 5.7 présente quant à lui les résultats dosimétriques concernant les doses délivrées aux OAR.

	A_T (mm)			A_N (mm)			ΔPTV_T		ΔPTV_N	
	DG	AP	TP	DG	AP	TP	abs. (cm^3)	rel. (%)	abs. (cm^3)	rel. (%)
Moyenne	2,5	2,9	4,5	2,3	3,4	4,7	-37,5	-12,6	-18,8	-13,8
Min	0,8	1,1	2,5	1,3	1,7	3,2	-71,8	-23,5	-45,1	-29,0
Max	6,5	5,5	7,0	4,4	5,5	6,9	9,1	1,6	-9,0	-4,9
Écart-type	2,1	1,5	1,8	1,4	1,7	1,6	32,1	9,8	17,6	13,2

TABEAU 5.6 – Résultats préliminaires géométriques de l'étude clinique en termes d'amplitude du mouvement de la tumeur (A_T) et de la partie ganglionnaire de la lésion (A_N), ainsi qu'en termes de modification de la taille du volume cible tumoral (ΔPTV_T) et du volume cible ganglionnaire (ΔPTV_N) par rapport à la stratégie ITV. Abréviations : DG = direction droite-gauche, TP = direction tête-pieds, AP = direction antéro-postérieure.

	Poumons			Œsophage	Cœur	Moelle
	ΔV_{20} (%)	ΔV_{30} (%)	ΔD_{moy} (Gy)	ΔD_{moy} (Gy)	ΔD_{moy} (Gy)	ΔD_{moy} (Gy)
Moyenne	-1,0	-0,5	-0,3	-0,6	0,8	-1,0
Min	-4,1	-2,2	-1,5	-4,4	-2,1	-4,7
Max	1,1	1,3	0,8	3,4	4,7	1,8
Écart-type	1,7	1,2	0,8	2,5	2,9	2,4

TABEAU 5.7 – Résultats préliminaires dosimétriques de l'étude clinique concernant les doses délivrées aux organes à risques en termes de variation par rapport à la stratégie ITV. Abréviations : DG = direction droite-gauche, TP = direction tête-pieds, AP = direction antéro-postérieure.

Les résultats montrent que la taille des volumes cibles est en moyenne inférieure pour la stratégie *mid-position* (voir Tableau 5.6). Comme illustré dans le Tableau 5.7 et les figures 5.8 et 5.9, cela se traduit par une réduction de la dose délivrée aux OAR en bord de champ. Les deux stratégies peuvent aussi conduire à des expositions des OAR équivalentes (voir Figure 5.10). Il est cependant difficile d'établir un lien entre les différences de dose observées et la méthode de prise en compte de l'amplitude du mouvement dans les deux stratégies. En théorie, plus l'amplitude du mouvement est grande, plus la réduction des marges avec une stratégie *mid-position* est importante par rapport à une stratégie ITV. Après analyse des contours, il semblerait qu'une grande partie des écarts observés soit due aux incertitudes de délinéation.

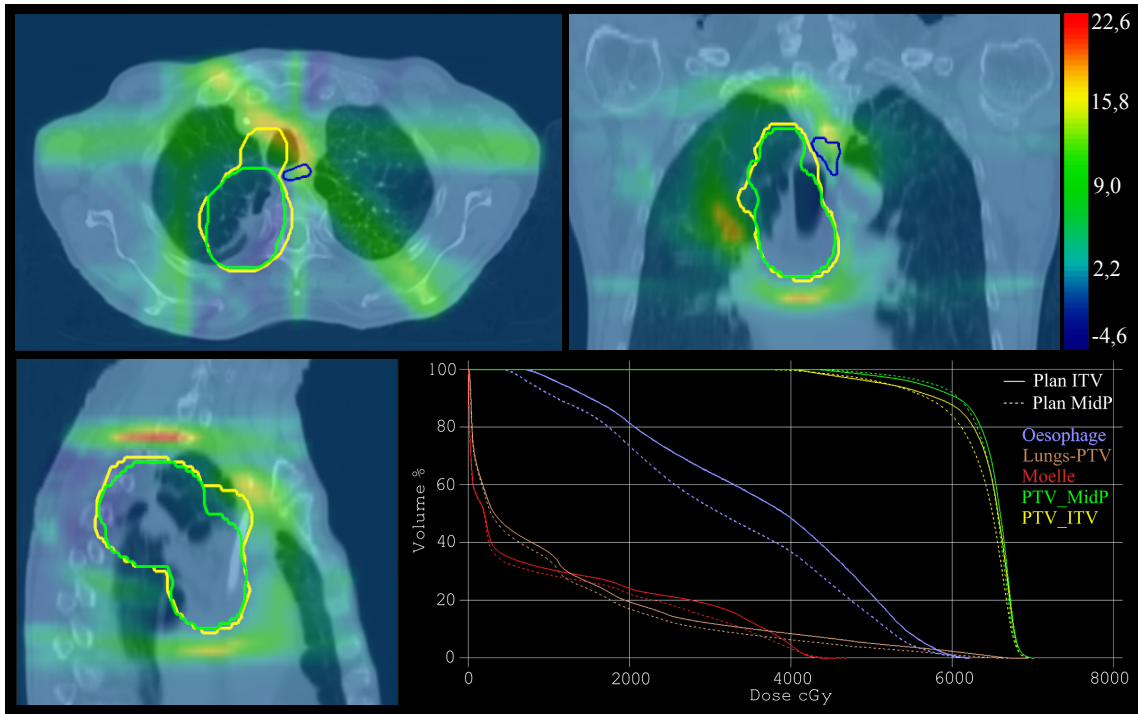


FIGURE 5.8 – Comparaison dosimétrique pour le patient 1 : différence des cartes de dose ITV - MidP en Gy et HDV. $A_T = 0,8/1,1/6,1$ (DG/AP/TP), $A_N = 1,7/2,3/6,9$ (DG/AP/TP), $\Delta PTV_T = -48,8 \text{ cm}^3$ (-23%), $\Delta PTV_N = -45,1 \text{ cm}^3$ (-29%).

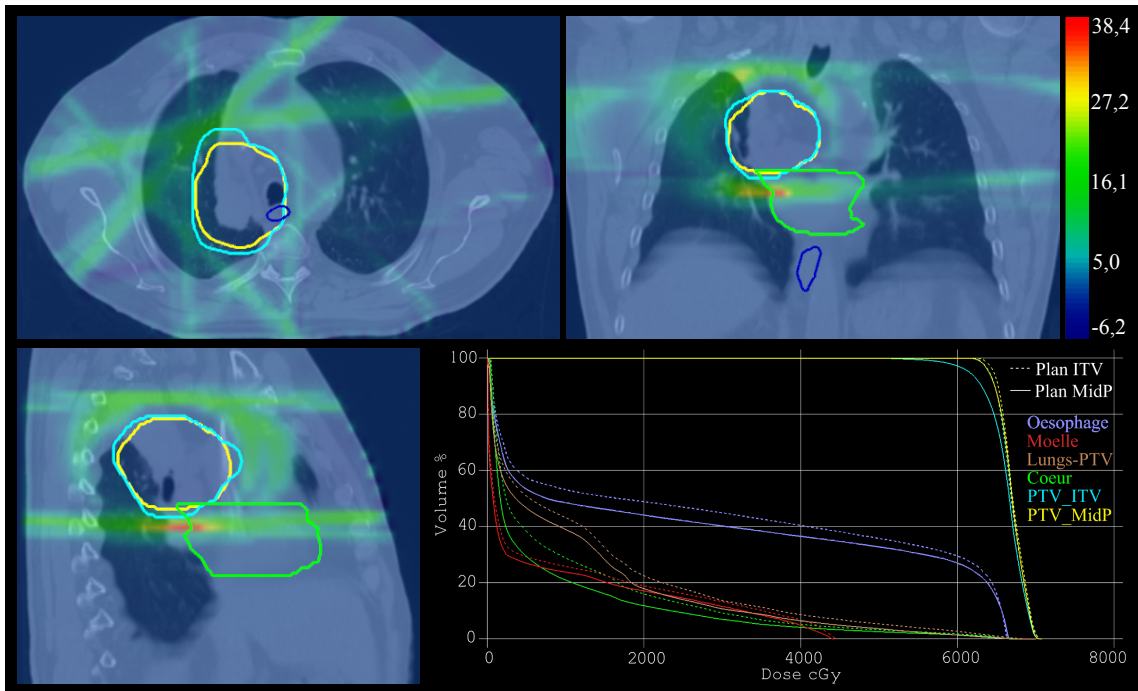


FIGURE 5.9 – Comparaison dosimétrique pour le patient 6 : différence des cartes de dose ITV - MidP en Gy et HDV. $A_T = 2,4/2,6/2,5$ (DG/AP/TP), $\Delta PTV_T = -56,0 \text{ cm}^3$ (-18%).

5.2.1.7 Conclusion

La mise en place de cet essai clinique inédit a demandé plusieurs mois d'efforts pour la validation des algorithmes développés dans l'équipe et pour une intégration la plus transparente possible dans la routine clinique. Aucun résultat clinique ne peut

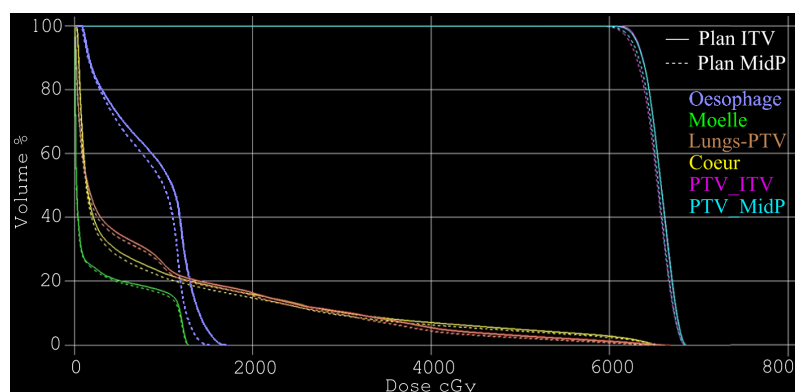


FIGURE 5.10 – Comparaison dosimétrique pour le patient 7 : différence des cartes de dose ITV - MidP en Gy et HDV. Résultats équivalents avec les deux stratégies. $A_N = 1,7/5,5/4,1$ (DG/AP/TP), $\Delta PTV_N = -9,2 \text{ cm}^3$ (-5%).

être communiqué ici car l'inclusion des patients venait de commencer au moment de la rédaction cette thèse. L'expérience sur les premiers patients montre cependant que malgré l'automatisation des tâches, il reste indispensable de valider manuellement chaque étape, notamment la reconstruction de l'image de *mid-position*. Il est également judicieux de prévoir des solutions secondaires afin de faire face aux problèmes qui ne peuvent pas être résolus rapidement pour ne pas perturber la routine clinique. Par exemple, dans cette étude, il est prévu de pouvoir reconstruire une image de position moyenne sans extraire la partie la plus mobile du thorax dans les cas où l'extraction échoue.

5.2.2 Prise en compte de l'asymétrie du mouvement respiratoire

Comme évoqué dans le paragraphe 5.1.2.2, le formalisme de calcul des marges de sécurité proposé par [van Herk *et al.* 2000] suppose une distribution de probabilité gaussienne de la combinaison des différentes erreurs. Or, le mouvement respiratoire introduit des erreurs aléatoires qui peuvent suivre une distribution de probabilité non gaussienne et le plus souvent asymétrique en raison d'un temps plus long passé dans les phases de fin-expiration que dans les phases de fin d'inspiration. L'hypothèse d'une distribution gaussienne de la combinaison des erreurs aléatoires peut donc ne pas être respectée dans le cas de mouvements de grande amplitude selon le théorème central limite. Comme illustré dans la Figure 5.11, cela peut conduire à un surdosage dans la direction de l'expiration et un sous-dosage dans la direction de l'inspiration. La deuxième étude de ce chapitre est donc consacrée à l'élaboration d'un modèle de prise en compte de la distribution non gaussienne du mouvement respiratoire dans le calcul des marges de sécurité. Ce travail a fait l'objet d'une communication orale lors d'une conférence internationale [Bouilhol *et al.* 2012] ainsi que d'un article qui sera soumis dans une revue internationale. Ce dernier est donc reproduit ci-après en anglais et l'étude sera d'abord décrite et les résultats obtenus résumés.

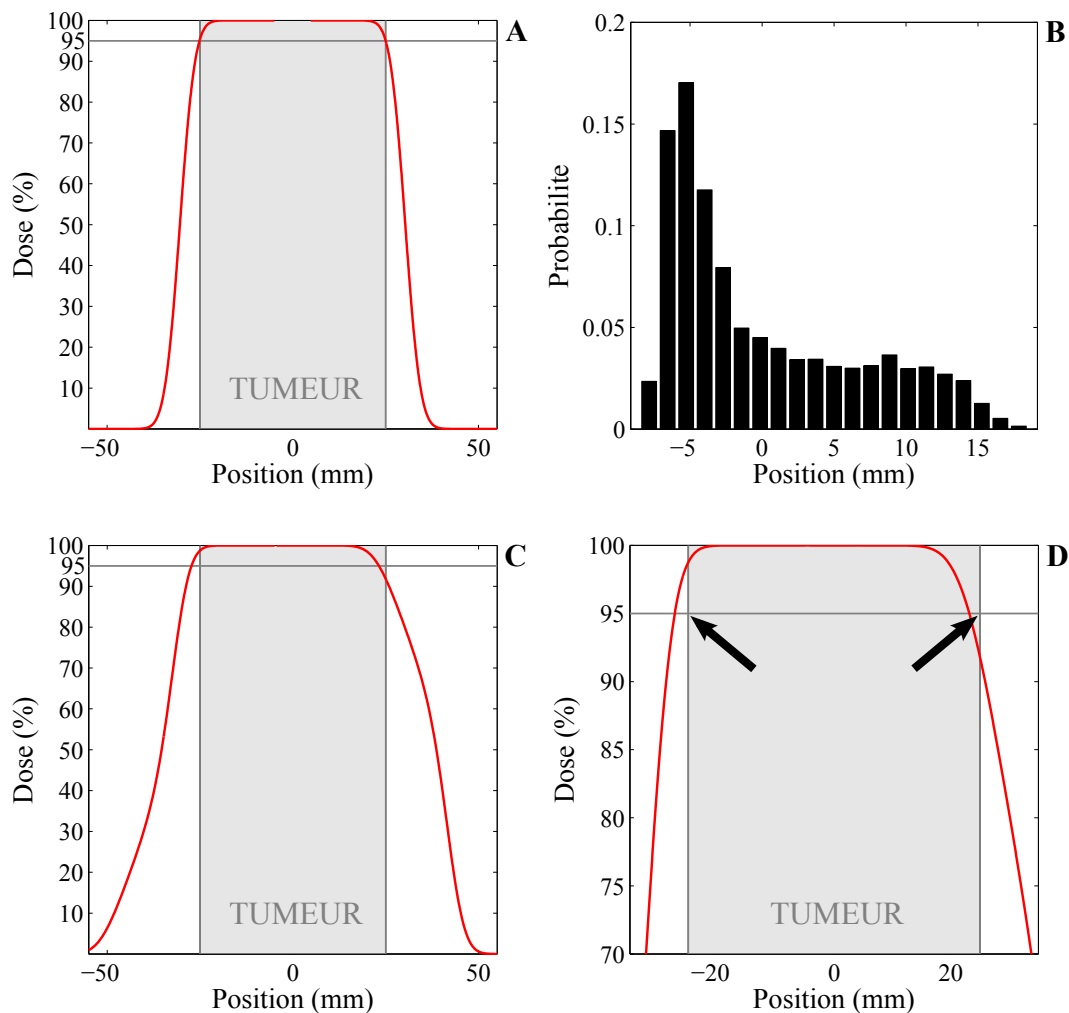


FIGURE 5.11 – Utilisation de marges symétriques calculées avec la recette de [van Herk *et al.* 2000] en présence d'un mouvement respiratoire asymétrique. (A) Profil de dose statique dans l'eau ($\sigma_p = 3,2$ mm). (B) Fonction de densité de probabilité d'un mouvement respiratoire asymétrique. (C) Profil de dose cumulé obtenu par convolution du profil de dose statique avec la fonction de densité de probabilité du mouvement. (D) Zoom au niveau de l'isodose de prescription sur le profil de dose cumulé mettant évidence un surdosage dans la direction de l'expiration et un sous-dosage dans la direction de l'inspiration (flèches noires).

5.2.2.1 Résumé de l'article

Objectif : Cette étude a pour objectif d'ajuster les marges de sécurité calculées avec la recette de van Herk pour des mouvements respiratoires ayant une distribution de probabilité non gaussienne et asymétrique.

Méthodes : Nous proposons ici de séparer le calcul de marges dans la direction de l'expiration et dans la direction de l'inspiration en ajustant l'écart-type du mouvement σ_m pour obtenir un écart-type dans chaque direction : σ_m^e pour l'expiration et σ_m^i pour l'inspiration. La dose cumulée délivrée à une cible mobile a été simulée à partir de signaux respiratoires diaphragmatiques extraits de projections issues d'acquisitions CBCT journalières de 33 patients. Les valeurs optimales de σ_m^e et σ_m^i ont été déterminées et un modèle numérique a été proposé afin de les estimer en routine clinique. Les isodoses de prescription 80%, 85%, 90%, 95% et 99% ont été étudiées.

Résultats : Une forte corrélation a été mise en évidence entre σ_m^e et σ_m^i , σ_m et l'asymétrie $Asym$ du mouvement respiratoire. Cette dernière est définie comme la distance entre la position moyenne pondérée dans le temps et la position moyenne géométrique, divisée par l'amplitude moyenne. Les coefficients du modèle d'ajustement de cette relation ont été déterminés ($R^2 > 0,97$) et des erreurs de prédiction inférieures à 0,29 mm dans la direction de l'expiration et inférieures à 0,61 mm dans la direction de l'inspiration ont été mesurées. Les erreurs sur les marges résultant de l'utilisation de la recette originale dépendent de l'isodose de prescription et ont été systématiquement réduites avec l'utilisation du modèle. Une importante réduction des erreurs a pu être obtenue dans la direction de l'expiration, notamment pour les isodoses de prescription élevées. Les erreurs sur la détermination de σ_m^e et σ_m^i à partir des données d'un seul cycle respiratoire ont aussi été quantifiées.

Conclusion : Un modèle a été proposé permettant d'ajuster les marges calculées avec la recette originale de van Herk pour prendre en compte l'asymétrie du mouvement respiratoire. Cela peut s'avérer utile pour des tumeurs présentant un mouvement de grande amplitude telles que des tumeurs pulmonaires du lobe inférieur, des tumeurs du foie, des reins ou du pancréas, et pour des isodoses de prescription élevées.

Technical Note: Margin calculation for asymmetric respiratory motion

G. Bouilhol^{1,2}, S. Rit^{1,2}, M. Ayadi² and D. Sarrut^{1,2}

¹University of Lyon, CREATIS; CNRS UMR 5220; Inserm U1044; INSA-Lyon; University Lyon 1, Villeurbanne, France

²Department of Radiation Oncology, Leon Berard Cancer Center, Lyon, France

Abstract

Purpose: To adapt van Herk's margin recipe to account for asymmetric non-Gaussian distribution of respiratory motion.

Methods: We propose to separate margin calculation in the inhale direction and the exhale direction by adjusting the actual motion standard deviation (SD), σ_m , to derive exhale and inhale motion SDs, σ_m^e and σ_m^i , respectively. The cumulative dose deposit to a moving target was simulated using diaphragmatic respiratory signals extracted from cone-beam computed tomography projections acquired at each treatment fraction of 33 patients. The optimal exhale and inhale motion SDs were determined and a numerical population-based model was proposed to estimate them in clinical practice. The 80%, 85%, 90%, 95% and 99% isodose line prescriptions were investigated.

Results: σ_m^e and σ_m^i were found to be strongly correlated to the actual SD, σ_m , and the asymmetry of respiratory motion, $Asym$, the latter being defined as the distance between the time-averaged mean position and the geometrical average position, divided by the mean amplitude. The coefficients of the model fitting this relationship were determined ($R^2 > 0.97$) and prediction errors were below 0.29 mm and 0.61 mm in the exhale and the inhale directions, respectively. Errors resulting from the use of the original margin recipe depended on the dose prescription level and were systematically reduced with the model. A substantial error reduction was obtained in the exhale direction for high dose prescription levels. Errors including cycle-to-cycle motion variations were also quantified.

Conclusion: A simple model has been proposed to adjust margins calculated with the original van Herk's recipe in order to account for asymmetric non-Gaussian distribution of respiratory motion. It may be beneficial for lower lung lobe, liver, kidney and pancreas tumors, and for high dose prescription levels.

Introduction

Dose-population histograms were introduced to performed an analytical description of the influence of geometrical errors in external radiation therapy and derived a recipe to calculate treatment margins [1]. One of the hypothesis of the method is to assume a Gaussian distribution of all combined errors, allowing to quadratically add their standard deviations (SD). Respiratory motion introduces random errors that may not be normally distributed and may have an asymmetric probability density function (PDF) because more time is spent at end-exhale than end-inhale phases [2, 3]. McKenzie et al. suggested to treat respiratory motion separately from the Gaussian errors with a linear addition of the breathing

margin (internal target volume [4]) to the quadratic combination of other errors [5]. However, this approach overestimates the influence of respiratory motion on target coverage [6]. In application of the central limit theorem (the combination of many distributions with arbitrary shape will approach a Gaussian shape while none of them has a significantly higher influence than the other ones), van Herk et al. found a Gaussian distribution of all combined random errors is an acceptable approximation for respiratory motion amplitudes smaller than 1 cm [7]. However tumor motion can be larger than 1 cm, especially for lesions close to the diaphragm [3]. In such cases, respiratory motion can dominate the other random errors and van Herk et al. suggested to use asymmetric margins [7]. This restriction on motion amplitude for the use of symmetric margins (established with a theoretical regular and periodic \sin^6 motion model [2]) is moderated by the fact that patient respiration is irregular. Indeed, intra-fraction and inter-fraction variations of respiratory motion tend to soften distribution asymmetry and reduce non-Gaussianity compared to a single respiratory cycle [8, 9]. Rit et al. [9] showed that symmetric margins calculated with the van Herk's recipe and an estimate of the average motion amplitude would lead to adequate target dose coverage for most respiratory motions with an isodose line prescription of 95%. However, while such margins are suitable in the inhale direction, they are overestimated in the exhale direction and results may be different if considering other dose prescription levels. They also observed that respiratory motion asymmetry has a higher influence on margin asymmetry in soft tissue areas than in the lung. Indeed, penumbra width being smaller in soft tissues, the impact of respiratory motion distribution on the cumulative dose is higher than in the lung. For these reasons, we believe it may be beneficial for tumors with large motion amplitude such as lower lung lobe, liver, kidney and pancreas tumors [10]. In this work we investigated the issue of incorporating asymmetry and non-Gaussianity of respiratory motion in margin calculation. Since respiratory motion PDF is patient-specific, a numerical population-based model was proposed.

Materials and methods

Principle

The original van Herk's margin recipe for random errors is given in Equation 1:

$$M = \beta \left(\sqrt{\sigma^2 + \sigma_p^2 + \sigma_m^2} - \sigma_p \right) \quad (1)$$

with M the calculated margin, β the value of the inverse cumulative normal standard distribution, σ_p describing the penumbra width modeled by a cumulative Gaussian, σ_m the SD of respiratory motion and σ the SD of all other combined random errors.

We propose to separate margin calculation in the inhale direction and the exhale direction by adjusting the actual motion SD, σ_m , to derive exhale and inhale SDs, σ_m^e and σ_m^i , respectively:

$$M^* = \beta \left(\sqrt{\sigma^2 + \sigma_p^2 + \sigma_m^{*2}} - \sigma_p \right) \quad (2)$$

with M^* the adjusted margin and σ_m^* the adjusted motion SD ($*$ = e or i). As described in Figure 1, determining σ_m^e and σ_m^i comes down to finding the two half Gaussian distributions that would produce in each direction the same cumulative dose as the actual non-Gaussian distribution at a particular dose level.

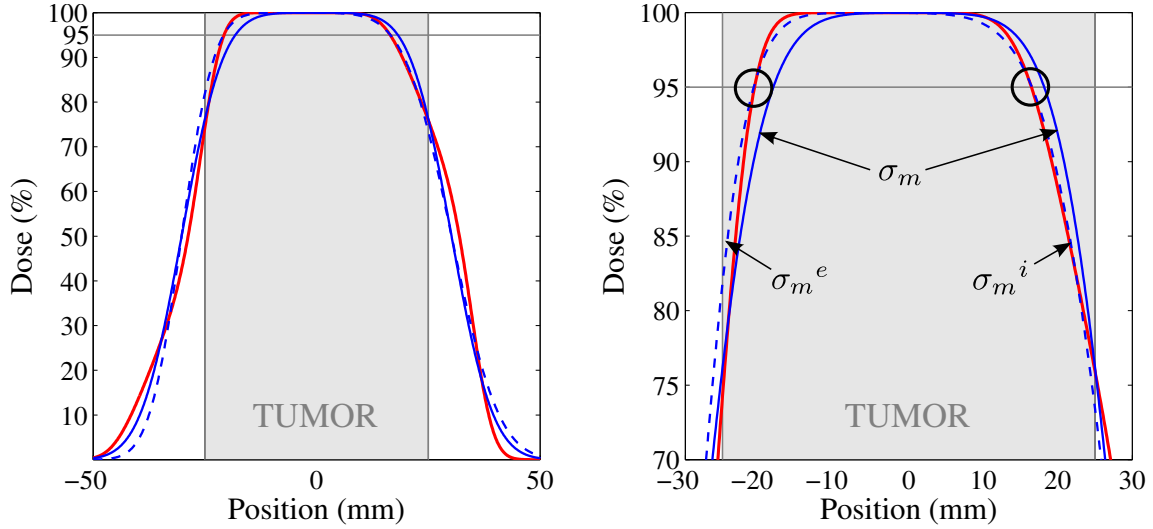


Figure 1: Description of the motion SD adjustment principle, example of the 95% dose prescription level in water ($\sigma_p = 3.2$ mm). The figure on the right is a magnification of the figure on the left. (Red line) An asymmetric dose profile before any margin expansion obtained by simulating dose blurring using a patient motion distribution (see Simulation section for more details), (solid blue line) the assumed symmetric Gaussian dose profile in the original margin recipe and (dashed blue lines) the two half Gaussian dose profiles corresponding in each direction to the non-Gaussian one at the prescribed dose (black circles).

Simulations

The cumulative dose deposit to a target moving along the cranio-caudal axis (perpendicularly to the beam direction) was simulated by performing the convolution of the one-dimensional static dose distribution with patient respiratory motion PDFs. Motion PDFs were measured from the same 257 diaphragmatic respiratory traces as those used by Rit et al. [9], extracted from cone-beam computed tomography (CBCT) projections acquired at each treatment fraction of 33 patients. The dose was delivered to the time-averaged mean position of the target over the entire treatment course assuming a perfect on-line setup correction protocol (compensation of systematic errors). Simulations were performed with a water penumbra ($\sigma_p = 3.2$ mm) and a lung penumbra ($\sigma_p = 6.4$ mm), combined with various other random errors ($0 \text{ mm} < \sigma < 6 \text{ mm}$).

The inhale and exhale margins required to obtain a correct target coverage over the entire treatment course were then measured for the 80%, 85%, 90%, 95% and 99% isodose line prescriptions. Finally, the optimal exhale and inhale motion SDs, σ_m^e and σ_m^i , respectively, could be derived from Equation 2.

Results

Model

When analyzing the values of σ_m^e and σ_m^i , they appeared to be strongly correlated to the actual SD, σ_m , and the asymmetry of respiratory motion, $Asym$, defined as:

$$Asym = \frac{d(MidP, AveP)}{A} \quad (3)$$

with A the mean peak-to-peak motion amplitude and $d(MidP, AveP)$ the distance between the time-averaged mean position ($MidP$) and the geometrical average position ($AveP$, the

mean halfway position between the extreme phases without any time consideration) [6]. $d(MidP, AveP)$ is positive when $MidP$ is closer to end-exhale than end-inhale and negative when $MidP$ is closer to end-inhale than end-exhale (see Figure 2).

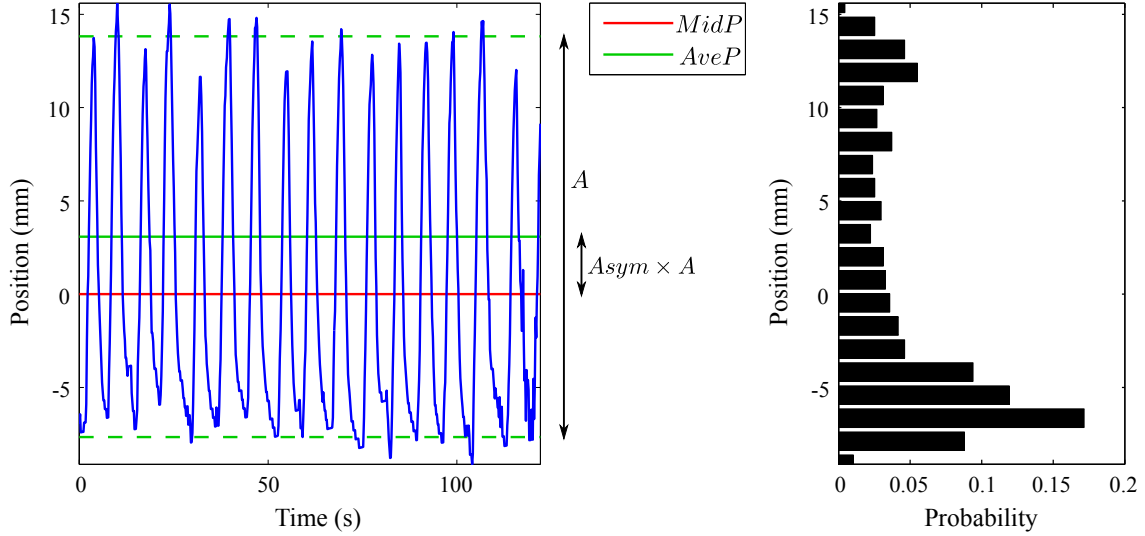


Figure 2: Representation of the asymmetry ($Asym$) defined as the distance between the time-averaged mean position ($MidP$) and the geometrical average position ($AveP$) divided by the mean peak-to-peak motion amplitude (A). (Left) A fraction respiratory trace and (right) the corresponding PDF.

The relationship between σ_m^* , σ_m and $Asym$ was found to be accurately fitted ($R^2 > 0.97$) by:

$$\sigma_m^* = \sigma_m^{a^*} (b^* |Asym| + c^*) \quad (4)$$

with a^* , b^* and c^* coefficients depending on the dose prescription level. Moreover, since SDs are quadratically added, the coefficients of the model also depend on the other error SDs (σ and σ_p). For negative values of $Asym$, i.e. when more time is spent at end-inhale than end-exhale phases (rarely encountered), σ_m^e and σ_m^i must be interchanged in margin calculation. Table 1 and Table 2 present the coefficients of the model.

Also presented in Table 1 and Table 2 are the prediction errors quantified by leave-one-out cross validation. It consisted in computing an error for each patient (validation data point) while the model was built using data of all other patients (32 training data points). The validation was performed using the lowest values of σ and σ_p ($\sigma = 0$ mm and $\sigma_p = 3.2$ mm). This way, the largest influence of respiratory motion is simulated, corresponding to the largest prediction errors.

Figure 3 compares the errors on margins calculated using the original margin recipe (Equation 1) and by applying the present model (Equation 2) with respect to the optimal margins ($\sigma_p = 3.2$ mm, and $\sigma = 3$ mm). Errors resulting from the use of the original margin recipe depend on the dose prescription level, especially in the exhale direction. Overestimation and under-estimation observed with the original recipe as well as error variability were systematically reduced with the model. Substantial error reductions occurred in the exhale direction for high dose prescription levels, corresponding to the largest errors resulting from the use of the original margin recipe.

Dose level (%)	a^e	b^e	c^e	$RMSE$
80	$-0.0091 \sigma_r + 1.13$	$0.10 \sigma_r - 0.79$	0.94	0.29
85	$-0.0021 \sigma_r + 1.05$	$0.12 \sigma_r - 1.24$	0.99	0.25
90	$-0.0008 \sigma_r + 0.98$	$0.13 \sigma_r - 1.63$	1.06	0.22
95	$0.0061 \sigma_r + 0.86$	$0.14 \sigma_r - 1.96$	1.15	0.24
99	$0.0117 \sigma_r + 0.75$	$0.14 \sigma_r - 2.19$	1.23	0.24

Table 1: Exhale coefficients of the model $\sigma_m^e = \sigma_m^{a^e} (b^e |Asym| + c^e)$ and leave-one-out prediction errors in mm. $\sigma_r = \sqrt{\sigma_p^2 + \sigma^2}$. Abbreviations : $RMSE$ = root mean square error.

Dose level (%)	a^i	b^i	c^i	$RMSE$
80	$-0.0092 \sigma_r + 1.16$	$-0.06 \sigma_r + 0.23$	0.89	0.47
85	$0.0000 \sigma_r + 1.08$	$-0.14 \sigma_r + 1.16$	0.92	0.29
90	$0.0023 \sigma_r + 1.03$	$-0.16 \sigma_r + 1.61$	0.96	0.19
95	$0.0039 \sigma_r + 0.97$	$-0.12 \sigma_r + 1.59$	1.01	0.31
99	$0.0038 \sigma_r + 0.93$	$-0.04 \sigma_r + 1.22$	1.05	0.61

Table 2: Inhale coefficients of the model $\sigma_m^i = \sigma_m^{a^i} (b^i |Asym| + c^i)$ and leave-one-out prediction errors in mm. $\sigma_r = \sqrt{\sigma_p^2 + \sigma^2}$. Abbreviations : $RMSE$ = root mean square error.

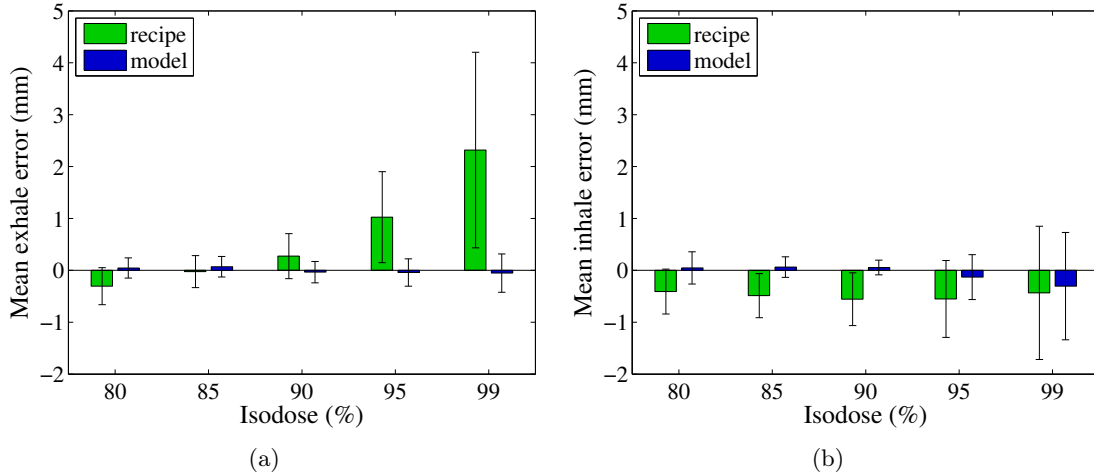


Figure 3: Errors on margins calculated using the original margin recipe and by applying the present model with respect to the optimal margins with $\sigma_p = 3.2$ mm (water) and $\sigma = 3$ mm in the (a) exhale and (b) inhale directions. Positive values represent overestimated margins and negative ones represent under-estimated margins.

Clinical practice

In clinical practice, data about tumor motion is often provided by the 4DCT images acquired at the treatment planning time. Motion SD (σ_m) is difficult to assess but it can be estimated as a fraction of peak-to-peak motion amplitude, (measurable in 4DCT images as the maximum displacement between phases) and does not depend strongly on the asymmetry of respiratory motion [7]. As shown in Figure 4, $\sigma_m = 0.35 \times A$ was the most probable estimate. Once defined the time-averaged mean position, $Asym$ is also easily measurable in the 4DCT data set as the distance between this position and the halfway position between the two extreme phases.

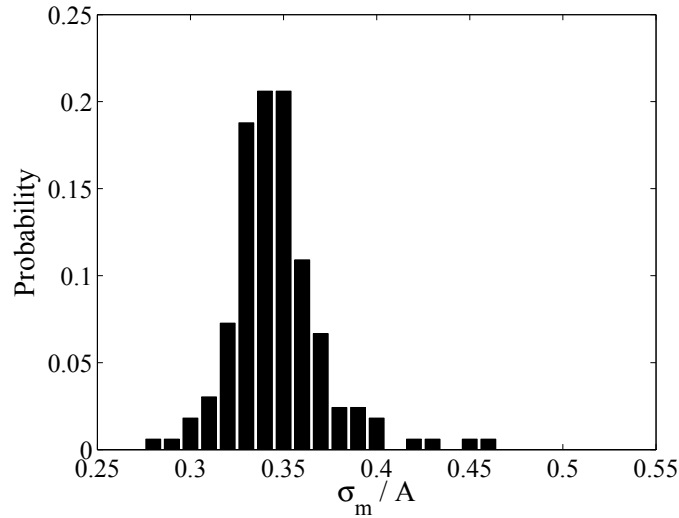


Figure 4: Histogram of motion SD as a fraction of mean peak-to-peak motion amplitude using traces of 5 randomly selected fractions per patient.

4DCT images only provides data of one single respiratory cycle. Motion variations over the entire treatment course must therefore be taken into account. Errors in the determination of σ_m^* , including cycle-to-cycle variations, were quantified by applying the model to each individual respiratory cycle and results were compared to the optimal values of σ_m^* measured for the entire treatment course (assuming a perfect on-line setup correction protocol). It can be noticed that resulting errors also include errors due the estimation of σ_m as a fraction of peak-to-peak motion amplitude ($0.35 \times A$) and errors due to the model itself. As illustrated in Figure 5, the variability of these errors was found to be correlated with the optimal value of σ_m^* in a proportional relationship (Pearson's correlation test: $0.59 < r < 0.65$, $p < 0.001$ and $0.57 < r < 0.82$, $p < 0.001$ in the exhale and the inhale direction, respectively, for all dose prescription levels) and should be incorporated in the margin recipe as a systematic error. Table 3 summarizes the values of the coefficient of proportionality e^* .

Dose level (%)	e^e	e^i
80	0.17	0.18
85	0.16	0.18
90	0.15	0.18
95	0.14	0.17
99	0.13	0.16

Table 3: Coefficients of proportionality between σ_m^* and the variability of the errors in the determination of σ_m^* from one single respiratory cycle.

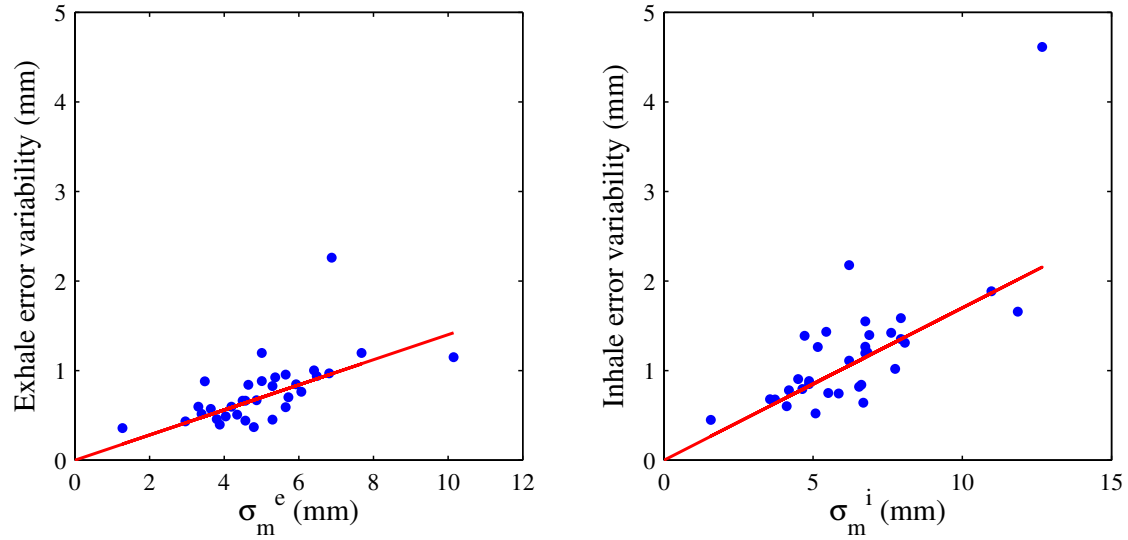


Figure 5: Variability of the errors in the determination of σ_m^* from one single respiratory cycle as a function of the optimal value of σ_m^* , example of the 95% dose prescription level. The red line represents the best fit of the proportional relationship in a least square sense.

Discussion and conclusion

A simple model has been proposed to adjust margins calculated with the original van Herk's recipe in order to account for asymmetric non-Gaussian distribution of respiratory motion. It may be useful when motion amplitude is large, e.g. for lower lung lobe, liver, kidney and pancreas tumors, and for high dose prescription levels. A limitation of the model could be that it was built using one-dimensional diaphragmatic respiratory traces. However for tumor locations mentioned here above, respiratory motion mainly occurs in the superior-inferior direction and is highly correlated to diaphragm motion [11, 12, 8, 13].

Errors due to cycle-to-cycle motion variations were also quantified. A solution to reduce these errors would be to estimate the motion parameters from the full respiratory signal used for four-dimensional data binning in the 4DCT reconstruction process but further investigations are required [14].

References

- [1] M. van Herk, P. Remeijer, C. Rasch, and J. V. Lebesque. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 47(4):1121–1135, Jul 2000.
- [2] A. E. Lujan, E. W. Larsen, J. M. Balter, and R. K. Ten Haken. A method for incorporating organ motion due to breathing into 3D dose calculations. *Med Phys*, 26(5):715–720, May 1999.
- [3] Yvette Seppenwoolde, Hiroki Shirato, Kei Kitamura, Shinichi Shimizu, Marcel van Herk, Joos V Lebesque, and Kazuo Miyasaka. Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 53(4):822–834, Jul 2002.

- [4] ICRU. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). Report 62, International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD, 1999.
- [5] A. L. McKenzie. How should breathing motion be combined with other errors when drawing margins around clinical target volumes? *Br J Radiol*, 73(873):973–977, Sep 2000.
- [6] Jochem W H Wolthaus, Jan-Jakob Sonke, Marcel van Herk, José S A Belderbos, Maddalena M G Rossi, Joos V Lebesque, and Eugène M F Damen. Comparison of different strategies to use four-dimensional computed tomography in treatment planning for lung cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70(4):1229–1238, Mar 2008.
- [7] Marcel van Herk, Marnix Witte, Joris van der Geer, Christoph Schneider, and Joos V Lebesque. Biologic and physical fractionation effects of random geometric errors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 57(5):1460–1471, Dec 2003.
- [8] R. George, P. J. Keall, V. R. Kini, S. S. Vedam, V. Ramakrishnan, and R. Mohan. Is the diaphragm motion probability density function normally distributed? *Med Phys*, 32(2):396–404, Feb 2005.
- [9] Simon Rit, Marcel van Herk, Lambert Zijp, and Jan-Jakob Sonke. Quantification of the variability of diaphragm motion and implications for treatment margin construction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 82(3):e399–e407, Mar 2012.
- [10] K. M. Langen and D. T. Jones. Organ motion and its management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 50(1):265–278, May 2001.
- [11] J. M. Balter, L. A. Dawson, S. Kazanjian, C. McGinn, K. K. Brock, T. Lawrence, and R. Ten Haken. Determination of ventilatory liver movement via radiographic evaluation of diaphragm position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 51(1):267–270, Sep 2001.
- [12] Hiroki Shirato, Yvette Seppenwoolde, Kei Kitamura, Rikiya Onimura, and Shinichi Shimizu. Intrafractional tumor motion: lung and liver. *Semin Radiat Oncol*, 14(1):10–18, Jan 2004.
- [13] Joshua L. Hallman, Shinichiro Mori, Gregory C. Sharp, Hsiao-Ming Lu, Theodore S. Hong, and George T Y. Chen. A four-dimensional computed tomography analysis of multiorgan abdominal motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 83(1):435–441, May 2012.
- [14] Matthias Guckenberger, Juergen Wilbert, Thomas Krieger, Anne Richter, Kurt Baier, and Michael Flentje. Mid-ventilation concept for mobile pulmonary tumors: internal tumor trajectory versus selective reconstruction of four-dimensional computed tomography frames based on external breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 74(2):602–609, Jun 2009.

5.3 Conclusion du chapitre

En radiothérapie, les marges de sécurité doivent prendre en compte les différentes erreurs qui surviennent au cours du traitement. La première partie de ce chapitre a été consacrée à la définition des erreurs et à la manière de les combiner dans un calcul de marges. Dans le cas de tumeurs soumises à la respiration, nous avons vu que la rationalisation et la personnalisation des marges de sécurité associées à une stratégie *mid-position* peut conduire à une réduction de la quantité de tissus sains irradiés sur la trajectoire de la tumeur par rapport à une stratégie ITV. L'intérêt de cette réduction des marges apparaît donc pour le traitement de cancers pulmonaires localement avancés pour lesquels la dose est la plupart du temps limitée par la taille du volume cible. Notons ici qu'une stratégie *mid-position* serait probablement d'un intérêt clinique limité pour le traitement de petites tumeurs périphériques pour lesquelles un traitement en conditions stéréotaxiques extra-crâniennes est envisageable. En effet ce type de traitement est associé à des taux de contrôle local équivalents à la chirurgie avec une stratégie ITV (voir chapitre 4).

Un essai clinique inédit de phase II visant à comparer les deux stratégies ITV et *mid-position* pour des cancers pulmonaires localement avancés a été mis en place au cours de ce doctorat. Dans la seconde partie de ce chapitre, l'accent a été mis sur la méthode de reconstruction de l'image de *mid-position* ainsi que sur l'intégration clinique des outils nécessaires à la mise en place de cette stratégie. Outre l'évaluation du gain associé à la stratégie *mid-position*, cette étude a donc aussi été l'occasion de faire passer en clinique les développements d'une équipe de recherche, mettant en évidence l'importance de la recherche translationnelle pour l'amélioration des traitements.

La formalisme de calcul des marges de sécurité proposé par [van Herk *et al.* 2000] a été établi sous diverses hypothèses dont celle d'une distribution gaussienne de la combinaison des différentes erreurs. Or, nous avons vu que cette hypothèse peut ne pas être respectée en présence de mouvements respiratoires de grande amplitude en raison du caractère asymétrique de la respiration. Bien que le calcul de marges symétriques avec la recette de [van Herk *et al.* 2000] et une estimation adéquate de l'amplitude du mouvement n'engendre pas de perte de couverture critique dans la majorité des cas [Rit *et al.* 2012], il en résulte une surestimation des marges dans la direction de l'expiration. Toujours dans un objectif de rationalisation, un modèle de prise en compte de l'asymétrie du mouvement respiratoire dans le calcul de marges a été proposé dans la troisième partie du chapitre.

Nous nous sommes intéressés dans ce chapitre à la définition des marges de sécurité autour du volume cible pour passer du CTV au PTV. Cependant, les organes à risque sont aussi soumis à des erreurs géométriques qu'il convient de prendre en compte afin d'estimer correctement la dose qu'ils reçoivent. Il est possible de définir également des marges de sécurité "rationnelles" autour d'un organe à risque pour obtenir un PRV [McKenzie *et al.* 2002].

Ce chapitre a été dédié à la définition des marges de sécurité en radiothérapie par photons. La question des marges de sécurité en radiothérapie par protons ou ions légers est traitée dans le chapitre suivant.

Bibliographie

- [Admiraal *et al.* 2008] Marjan A Admiraal, Danny Schuring et Coen W Hurkmans. *Dose calculations accounting for breathing motion in stereotactic lung radiotherapy based on 4D-CT and the internal target volume*. *Radiother Oncol*, vol. 86, no. 1, pages 55–60, Jan 2008. (Cité en page 171.)
- [Ayadi 2007] M. Ayadi. *Mesures et intégration des marges de conformation et de mouvement dans le plan de traitement des cancers bronchiques non a petites cellules*. PhD thesis, Université Claude Bernard - Lyon 1, 2007. (Cité en pages 25 et 171.)
- [Benchalal *et al.* 2012] M. Benchalal, G. Cazoulat, J. Bellec, J. Leseur, E. Chajon, P. Haigron, H. Léna, R. de Crevoisier et A. Simon. *[Mid-ventilation position planning : Optimal model for dose distribution in lung tumour]*. *Cancer Radiother*, vol. 16, no. 2, pages 91–99, Apr 2012. (Cité en page 171.)
- [Bissonnette *et al.* 2009] Jean-Pierre Bissonnette, Kevin N Franks, Thomas G Purdie, Douglas J Moseley, Jan-Jakob Sonke, David A Jaffray, Laura A Dawson et Andrea Bezjak. *Quantifying interfraction and intrafraction tumor motion in lung stereotactic body radiotherapy using respiration-correlated cone beam computed tomography*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 75, no. 3, pages 688–695, Nov 2009. (Cité en pages 26, 144, 162 et 168.)
- [Bouilhol *et al.* 2009] G. Bouilhol, M. Ayadi, N.H. Hau, F. Gassa, D. Sarrut, C. Ginestet et L. Claude. *Stereotactic Body Radiation Therapy for NSCLC : Quantification of baseline shifts with CBCT and dosimetric consequences*. In 10th Biennial ESTRO Conference on Physics and Radiation Technology for Clinical Radiotherapy, 2009. (Cité en page 169.)
- [Bouilhol *et al.* 2011] G. Bouilhol, S. Rit, M. Ayadi, R. Pinho, L. Claude et D. Sarrut. *Mid-position strategy for moving lung tumors : methodology and issues*. In *Phys Med*, editeur, 50èmes Journées Scientifiques de la Société Française de Physique Médicale, volume 27, Supplement 1, page S12, 2011. (Cité en page 170.)
- [Bouilhol *et al.* 2012] G. Bouilhol, S. Rit, M. Ayadi et D. Sarrut. *Margin calculation for temporally asymmetric respiratory motion*. In *Radiother Oncol*, editeur, ESTRO 31 Conference, volume 101, page S157, 2012. (Cité en page 180.)
- [Bradley 2005] Jeffrey Bradley. *A review of radiation dose escalation trials for non-small cell lung cancer within the Radiation Therapy Oncology Group*. *Semin Oncol*, vol. 32, no. 2 Suppl 3, pages S111–S113, Apr 2005. (Cité en pages 142 et 169.)
- [Clements *et al.* 2013] N. Clements, T. Kron, R. Franich, L. Dunn, P. Roxby, Y. Aarons, B. Chesson, S. Siva, D. Duplan et D. Ball. *The effect of irregular breathing patterns on internal target volumes in four-dimensional CT and cone-beam CT images in the context of stereotactic lung radiotherapy*. *Med Phys*, vol. 40, no. 2, page 021904, Feb 2013. (Cité en pages 26 et 168.)
- [Coolens *et al.* 2008] Catherine Coolens, Steve Webb, H. Shirato, K. Nishioka et Phil M. Evans. *A margin model to account for respiration-induced tumour motion and its variability*. *Phys Med Biol*, vol. 53, no. 16, pages 4317–4330, Aug 2008. (Cité en pages 26 et 168.)
- [Delmon *et al.* 2013] V. Delmon, S. Rit, R. Pinho et D. Sarrut. *Registration of sliding objects using direction dependent B-splines decomposition*. *Phys Med Biol*, vol. 58, no. 5, pages 1303–1314, Mar 2013. (Cité en page 173.)
- [Ehler & Tomé 2008] Eric D Ehler et Wolfgang A Tomé. *Lung 4D-IMRT treatment planning : an evaluation of three methods applied to four-dimensional data sets*. *Radiother Oncol*, vol. 88, no. 3, pages 319–325, Sep 2008. (Cité en page 171.)

- [Ekberg *et al.* 1998] L. Ekberg, O. Holmberg, L. Wittgren, G. Bjelkengren et T. Landberg. *What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer?* Radiother Oncol, vol. 48, no. 1, pages 71–77, Jul 1998. (Cité en page 167.)
- [Engelsman *et al.* 2001] M. Engelsman, E. M. Damen, K. De Jaeger, K. M. van Ingen et B. J. Mijnheer. *The effect of breathing and set-up errors on the cumulative dose to a lung tumor.* Radiother Oncol, vol. 60, no. 1, pages 95–105, Jul 2001. (Cité en page 167.)
- [Giraud *et al.* 2000] P. Giraud, M. Antoine, A. Larrouy, B. Milleron, P. Callard, Y. De Rycke, M. F. Carette, J. C. Rosenwald, J. M. Cosset, M. Housset et E. Touboul. *Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 48, no. 4, pages 1015–1024, Nov 2000. (Cité en page 174.)
- [Grills *et al.* 2007] Inga S. Grills, Dwight L. Fitch, Neal S. Goldstein, Di Yan, Gary W. Chmielewski, Robert J. Welsh et Larry L. Kestin. *Clinicopathologic analysis of microscopic extension in lung adenocarcinoma : defining clinical target volume for radiotherapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 69, no. 2, pages 334–341, Oct 2007. (Cité en pages 144 et 174.)
- [Guckenberger *et al.* 2007a] Matthias Guckenberger, Juergen Meyer, Juergen Wilbert, Anne Richter, Kurt Baier, Gerd Mueller et Michael Flentje. *Intra-fractional uncertainties in cone-beam CT based image-guided radiotherapy (IGRT) of pulmonary tumors.* Radiother Oncol, vol. 83, no. 1, pages 57–64, Apr 2007. (Cité en pages 26 et 168.)
- [Guckenberger *et al.* 2007b] Matthias Guckenberger, Juergen Wilbert, Thomas Krieger, Anne Richter, Kurt Baier, Juergen Meyer et Michael Flentje. *Four-dimensional treatment planning for stereotactic body radiotherapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 69, no. 1, pages 276–285, Sep 2007. (Cité en page 171.)
- [Guckenberger *et al.* 2007c] Matthias Guckenberger, Juergen Wilbert, Juergen Meyer, Kurt Baier, Anne Richter et Michael Flentje. *Is a single respiratory correlated 4D-CT study sufficient for evaluation of breathing motion?* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 67, no. 5, pages 1352–1359, Apr 2007. (Cité en pages 26, 162 et 168.)
- [Guckenberger *et al.* 2009a] Matthias Guckenberger, Thomas Krieger, Anne Richter, Kurt Baier, Juergen Wilbert, Reinhart A Sweeney et Michael Flentje. *Potential of image-guidance, gating and real-time tracking to improve accuracy in pulmonary stereotactic body radiotherapy.* Radiother Oncol, vol. 91, no. 3, pages 288–295, Jun 2009. (Cité en pages 26, 125, 128, 143 et 168.)
- [Guckenberger *et al.* 2009b] Matthias Guckenberger, Juergen Wilbert, Thomas Krieger, Anne Richter, Kurt Baier et Michael Flentje. *Mid-ventilation concept for mobile pulmonary tumors : internal tumor trajectory versus selective reconstruction of four-dimensional computed tomography frames based on external breathing motion.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 74, no. 2, pages 602–609, Jun 2009. (Cité en page 172.)
- [Heath *et al.* 2009] Emily Heath, Jan Unkelbach et Uwe Oelfke. *Incorporating uncertainties in respiratory motion into 4D treatment plan optimization.* Med Phys, vol. 36, no. 7, pages 3059–3071, Jul 2009. (Cité en page 171.)
- [Higgins *et al.* 2010] Jane Higgins, Andrea Bezjak, Andrew Hope, Tony Panzarella, Winnie Li, John B C Cho, Tim Craig, Anthony Brade, Alexander Sun et Jean-Pierre Bissonnette. *Effect of Image-Guidance Frequency on Geometric Accuracy and Setup Margins in Radiotherapy for Locally Advanced Lung Cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, Jul 2010. (Cité en page 175.)

- [ICRU 1999] ICRU. *Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50)*. Report 62, International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD, 1999. (Cité en pages 24 et 167.)
- [ICRU 2010] ICRU. *Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)*. Report 83, International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD, 2010. (Cité en pages 24 et 167.)
- [James *et al.* 2012] Sara St James, Pankaj Mishra, Fred Hacker, Ross I. Berbeco et John H. Lewis. *Quantifying ITV instabilities arising from 4DCT : a simulation study using patient data*. *Phys Med Biol*, vol. 57, no. 5, pages L1–L7, Mar 2012. (Cité en pages 26 et 168.)
- [Kong *et al.* 2005] Feng-Ming Kong, Randall K. Ten Haken, Matthew J. Schipper, Molly A. Sullivan, Ming Chen, Carlos Lopez, Gregory P. Kalemkerian et James A. Hayman. *High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer : long-term results of a radiation dose escalation study*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 63, no. 2, pages 324–333, Oct 2005. (Cité en page 169.)
- [Kruis & van Herk 2010] Matthijs Ferdinand Kruis et Marcel van Herk. *Reconstruction of a mid-position PET scan for treatment planning in radiotherapy*. In XVIth International Conference on the use of Computers in Radiation Therapy ICCR, 2010. (Cité en page 173.)
- [Leong 1987] J Leong. *Implementation of random positioning error in computerised radiation treatment planning systems as a result of fractionation*. *Phys Med Biol*, vol. 32, no. 3, page 327, 1987. (Cité en page 166.)
- [Mageras *et al.* 2004] Gig S. Mageras, Alex Pevsner, Ellen D. Yorke, Kenneth E. Rosenzweig, Eric C. Ford, Agung Hertanto, Steven M. Larson, D Michael Lovelock, Yusuf E. Erdi, Sadek A. Nehmeh, John L. Humm et C Clifton Ling. *Measurement of lung tumor motion using respiration-correlated CT*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 60, no. 3, pages 933–941, Nov 2004. (Cité en pages 26 et 162.)
- [McKenzie *et al.* 2000] A. L. McKenzie, M. van Herk et B. Mijnheer. *The width of margins in radiotherapy treatment plans*. *Phys Med Biol*, vol. 45, no. 11, pages 3331–3342, Nov 2000. (Cité en page 164.)
- [McKenzie *et al.* 2002] Alan McKenzie, Marcel van Herk et Ben Mijnheer. *Margins for geometric uncertainty around organs at risk in radiotherapy*. *Radiother Oncol*, vol. 62, no. 3, pages 299–307, Mar 2002. (Cité en page 191.)
- [Mexner *et al.* 2009] Vanessa Mexner, Jochem W.H. Wolthaus, Marcel van Herk, Eugène M.F. Damen et Jan-Jakob Sonke. *Effects of Respiration-Induced Density Variations on Dose Distributions in Radiotherapy of Lung Cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 74, no. 4, pages 1266 – 1275, 2009. (Cité en page 171.)
- [Murphy *et al.* 2011] Keelin Murphy, Bram van Ginneken, Joseph M. Reinhardt, Sven Kabus, Kai Ding, Xiang Deng, Kunlin Cao, Kaifang Du, Gary E. Christensen, Vincent Garcia, Tom Vercauteren, Nicholas Ayache, Olivier Commowick, Grégoire Malandain, Ben Glocker, Nikos Paragios, Nassir Navab, Vladlena Gorbunova, Jon Sporring, Marleen de Bruijne, Xiao Han, Mattias P. Heinrich, Julia A. Schnabel, Mark Jenkinson, Cristian Lorenz, Marc Modat, Jamie R. McClelland, Sébastien Ourselin, Sascha E A. Muenzing, Max A. Viergever, Dante De Nigris, D Louis Collins, Tal Arbel, Marta Peroni, Rui Li, Gregory C. Sharp, Alexander Schmidt-Richberg, Jan Ehrhardt, René Werner, Dirk Smeets, Dirk Loeckx, Gang Song, Nicholas Tustison, Brian Avants, James C. Gee, Marius Staring, Stefan Klein, Berend C. Stoel, Martin Urschler, Manuel Werlberger, Jef Vandemeulebroucke, Simon Rit, David Sarrut

- et Josien P W. Pluim. *Evaluation of Registration Methods on Thoracic CT : The EMPIRE10 Challenge*. IEEE Trans Med Imaging, vol. 30, no. 11, pages 1901–1920, Nov 2011. (Cité en page 173.)
- [Pepin *et al.* 2010] Eric W Pepin, Huanmei Wu, George A Sandison, Mark Langer et Hiroki Shirato. *Site-specific volumetric analysis of lung tumour motion*. Phys Med Biol, vol. 55, no. 12, pages 3325–3337, Jun 2010. (Cité en pages 26 et 162.)
- [Pinho *et al.* 2012a] R. Pinho, S. Rit, G. Bouilhol, M. Ayadi, M.C. Biston, L. Claude et D. Sarrut. *Phase II clinical trial comparing Mid-position with internal target volume treatment planning*. In ESTRO 31 Conference, 2012. (Cité en page 170.)
- [Pinho *et al.* 2012b] R. Pinho, S. Rit, G. Bouilhol, M. Ayadi, M.C. Biston, V. Delmon, L. Claude et D. Sarrut. *Randomized Phase II clinical trial comparing Mid-position versus internal target volume treatment planning*. In 4èmes Journées Médico-Scientifiques du Centre Léon Bérard, 2012. (Cité en page 170.)
- [Pinho *et al.* 2013] R. Pinho, S. Rit, G. Bouilhol, M. Ayadi, M.C. Biston, V. Delmon, L. Claude et D. Sarrut. *Mise-en-scène of a system to control the image workflow in radiotherapy : evaluation of tumor delineation and margin calculation*. In International Conference on the use of Computers in Radiation Therapy ICCR, 2013. (Cité en page 170.)
- [Purdie *et al.* 2007] Thomas G Purdie, Jean-Pierre Bissonnette, Kevin Franks, Andrea Bezjak, David Payne, Fanny Sie, Michael B Sharpe et David A Jaffray. *Cone-beam computed tomography for on-line image guidance of lung stereotactic radiotherapy : localization, verification, and intrafraction tumor position*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 68, no. 1, pages 243–252, May 2007. (Cité en pages 26, 143 et 168.)
- [Rit *et al.* 2011] S. Rit, R. Pinho, V. Delmon, M. Pech, G. Bouilhol, J. Schaerer, B. Navalpakkam, J. Vandemeulebroucke, P. Seroul et D. Sarrut. *VV, a 4D slicer*. In Medical Imaging and Computer-Assisted Intervention MICCAI, Fourth International Workshop on Pulmonary Image Analysis, pages 171–175, 2011. (Cité en pages 81 et 175.)
- [Rit *et al.* 2012] Simon Rit, Marcel van Herk, Lambert Zijp et Jan-Jakob Sonke. *Quantification of the variability of diaphragm motion and implications for treatment margin construction*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 82, no. 3, pages e399–e407, Mar 2012. (Cité en pages 26, 168 et 191.)
- [Rosenzweig *et al.* 2005] Kenneth E. Rosenzweig, Jana L. Fox, Ellen Yorke, Howard Amols, Andrew Jackson, Valerie Rusch, Mark G. Kris, Clif C. Ling et Steven A. Leibel. *Results of a phase I dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in the treatment of inoperable nonsmall cell lung carcinoma*. Cancer, vol. 103, no. 10, pages 2118–2127, May 2005. (Cité en page 169.)
- [Schmidt-Richberg *et al.* 2009] Alexander Schmidt-Richberg, Jan Ehrhardt, Rene Werner et Heinz Handels. *Slipping objects in image registration : improved motion field estimation with direction-dependent regularization*. Med Image Comput Comput Assist Interv, vol. 12, no. Pt 1, pages 755–762, 2009. (Cité en page 172.)
- [Seppenwoolde *et al.* 2002] Yvette Seppenwoolde, Hiroki Shirato, Kei Kitamura, Shinichi Shimizu, Marcel van Herk, Joos V Lebesque et Kazuo Miyasaka. *Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 53, no. 4, pages 822–834, Jul 2002. (Cité en pages 26, 125, 129, 162 et 208.)
- [Seroul & Sarrut 2008] Pierre Seroul et David Sarrut. *VV : a viewer for the evaluation of 4D image registration*. In Medical Imaging and Computer-Assisted Intervention MICCAI, Workshop System and Architectures for Computer-Assisted Intervention, 2008. (Cité en pages 81 et 175.)

- [Sonke *et al.* 2005] Jan-Jakob Sonke, Lambert Zijp, Peter Remeijer et Marcel van Herk. *Respiratory correlated cone beam CT*. Med Phys, vol. 32, no. 4, pages 1176–1186, Apr 2005. (Cité en page 171.)
- [Sonke *et al.* 2008] Jan-Jakob Sonke, Joos Lebesque et Marcel van Herk. *Variability of four-dimensional computed tomography patient models*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 70, no. 2, pages 590–598, Feb 2008. (Cité en pages 26, 162 et 168.)
- [Sonke *et al.* 2009] Jan-Jakob Sonke, Maddalena Rossi, Jochem Wolthaus, Marcel van Herk, Eugene Damen et Jose Belderbos. *Frameless stereotactic body radiotherapy for lung cancer using four-dimensional cone beam CT guidance*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 74, no. 2, pages 567–574, Jun 2009. (Cité en pages 124, 128, 143, 164 et 166.)
- [Stroom *et al.* 1999] Joep C. Stroom, Hans C.J. de Boer, Henk Huizenga et Andries G. Visser. *Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 43, no. 4, pages 905 – 919, 1999. (Cité en page 163.)
- [Sura *et al.* 2007] Sonal Sura, Ellen Yorke, Andrew Jackson et Kenneth E. Rosenzweig. *High-dose radiotherapy for the treatment of inoperable non-small cell lung cancer*. Cancer J, vol. 13, no. 4, pages 238–242, 2007. (Cité en page 169.)
- [Sweeney *et al.* 2012] Reinhart A. Sweeney, Benedikt Seubert, Silke Stark, Vanessa Homann, Gerd Müller, Michael Flentje et Matthias Guckenberger. *Accuracy and inter-observer variability of 3D versus 4D cone-beam CT based image-guidance in SBRT for lung tumors*. Radiat Oncol, vol. 7, no. 1, page 81, Jun 2012. (Cité en page 171.)
- [van Herk *et al.* 2000] M. van Herk, P. Remeijer, C. Rasch et J. V. Lebesque. *The probability of correct target dosage : dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 47, no. 4, pages 1121–1135, Jul 2000. (Cité en pages 120, 125, 162, 163, 164, 165, 169, 180 et 191.)
- [van Herk *et al.* 2003] Marcel van Herk, Marnix Witte, Joris van der Geer, Christoph Schneider et Joos V Lebesque. *Biologic and physical fractionation effects of random geometric errors*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 57, no. 5, pages 1460–1471, Dec 2003. (Cité en pages 125, 165, 166, 167 et 175.)
- [van Herk *et al.* 2010] Marcel van Herk, Lambert Zijp et Peter Remeijer. *Application of open source server as DICOM glue in a radiotherapy department*. In XVIth International Conference on the use of Computers in Radiation Therapy ICCR, 2010. (Cité en page 175.)
- [van Herk 2004] Marcel van Herk. *Errors and margins in radiotherapy*. Semin Radiat Oncol, vol. 14, no. 1, pages 52–64, Jan 2004. (Cité en pages 31, 162 et 163.)
- [Vandemeulebroucke *et al.* 2012] Jef Vandemeulebroucke, Olivier Bernard, Simon Rit, Jan Kybic, Patrick Clarysse et David Sarrut. *Automated segmentation of a motion mask to preserve sliding motion in deformable registration of thoracic CT*. Med Phys, vol. 39, no. 2, pages 1006–1015, Feb 2012. (Cité en pages 89 et 173.)
- [Witte *et al.* 2004] Marnix G Witte, Joris van der Geer, Christoph Schneider, Joos V Lebesque et Marcel van Herk. *The effects of target size and tissue density on the minimum margin required for random errors*. Med Phys, vol. 31, no. 11, pages 3068–3079, Nov 2004. (Cité en page 165.)
- [Wolthaus *et al.* 2006] Jochem W H Wolthaus, Christoph Schneider, Jan-Jakob Sonke, Marcel van Herk, José S A Belderbos, Maddalena M G Rossi, Joos V Lebesque et Eugène M F Damen. *Mid-ventilation CT scan construction from four-dimensional respiration-correlated CT scans for radiotherapy planning of lung cancer patients*.

- Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 65, no. 5, pages 1560–1571, Aug 2006. (Cité en pages 64, 167 et 172.)
- [Wolthaus *et al.* 2008a] J. W H Wolthaus, J. J. Sonke, M. van Herk et E. M F Damen. *Reconstruction of a time-averaged midposition CT scan for radiotherapy planning of lung cancer patients using deformable registration.* Med Phys, vol. 35, no. 9, pages 3998–4011, Sep 2008. (Cité en pages 167, 172 et 174.)
- [Wolthaus *et al.* 2008b] Jochem W H Wolthaus, Jan-Jakob Sonke, Marcel van Herk, José S A Belderbos, Maddalena M G Rossi, Joos V Lebesque et Eugène M F Damen. *Comparison of different strategies to use four-dimensional computed tomography in treatment planning for lung cancer patients.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 70, no. 4, pages 1229–1238, Mar 2008. (Cité en pages 29, 31, 126 et 167.)
- [Wu *et al.* 2008] Ziji Wu, Eike Rietzel, Vlad Boldea, David Sarrut et Gregory C. Sharp. *Evaluation of deformable registration of patient lung 4DCT with subanatomical region segmentations.* Med Phys, vol. 35, no. 2, pages 775–781, Feb 2008. (Cité en page 172.)
- [Yoda & Nakagawa 2011] Kiyoshi Yoda et Keiichi Nakagawa. *Technical note : Extension of Van Herk's treatment margin model for anisotropic systematic positioning errors in cartesian coordinate systema.* Med Phys, vol. 38, no. 7, pages 3913–3914, Jul 2011. (Cité en page 165.)

Spécificités de l'hadronthérapie

Sommaire

6.1	Introduction	200
6.2	Influence de la respiration	200
6.3	Marges de sécurité	204
6.4	Discussion	207
6.5	Conclusion	208
	Bibliographie	210

6.1 Introduction

En hadronthérapie, l'influence des incertitudes sur la qualité du traitement augmente considérablement par rapport à la radiothérapie par photons. Cette "hyper-sensibilité" aux incertitudes provient de l'extrême précision du dépôt d'énergie (pic de Bragg) et de la sensibilité de la dose aux variations de densité. De plus, comme nous le verrons, le type de balistique (nombre d'incidences généralement plus faible qu'en radiothérapie par rayons X) et le mode de délivrance de la dose (faisceaux scannés) peuvent augmenter l'effet des incertitudes sur la qualité du traitement. Ainsi, la mise en œuvre de stratégies de traitement "passives" (voir paragraphe 1.5) en hadronthérapie afin de limiter l'influence de la respiration doit faire l'objet de considérations spécifiques en plus de celles décrites dans les chapitres précédents. Dans ce chapitre relativement court et à vocation purement prospective, nous présenterons ces particularités de manière détaillée et nous discuterons de la prise en compte des mouvements respiratoires par des marges de sécurité en s'appuyant sur des travaux et réflexions préliminaires.

6.2 Influence de la respiration

La supériorité balistique de l'hadronthérapie par rapport à la radiothérapie par photons en termes d'escalade de dose et d'épargne des tissus sains ne fait aucun doute dans des configurations statiques. Dans une étude dosimétrique, [Chang *et al.* 2006] ont montré que la protonthérapie permettait de réduire la dose aux tissus sains par rapport à la radiothérapie par photons (RTC ou IMRT), même dans le cadre d'une escalade de dose. Cependant, les mouvements respiratoires induisent des variations de densité sur la trajectoire du faisceau qui ont un impact important sur le parcours des particules. Lorsque les densités traversées sont élevées (os, tissus mous), le parcours est plus petit que lorsque les densités traversées sont faibles (poumons). Ainsi, la position du pic change en fonction des phases respiratoires. Étant donné que la dose la plus importante est délivrée en fin de parcours et que presque aucune dose n'est délivrée après le pic de Bragg, ces variations peuvent avoir des conséquences dramatiques en termes de couverture du volume cible et d'exposition des tissus sains [Mori *et al.* 2008]. Ce phénomène est moins important avec des rayons X puisque la dose est déposée sur toute la trajectoire selon une décroissance progressive avec la profondeur (voir paragraphe 1.2.1). Ainsi, la prise en compte de la composante temporelle lors du calcul de la dose prévisionnelle est indispensable en hadronthérapie (voir paragraphe 5.2.1.2 pour la radiothérapie par rayons X).

La Figure 6.1 illustre l'influence des variations de densité dues aux mouvements respiratoires sur la dose délivrée en protonthérapie pour un patient atteint d'un cancer du poumon. Dans cet exemple, l'amplitude du mouvement tumoral était de 16,4 mm. L'ITV a été défini sur l'image MIP obtenue à partir des 10 phases respiratoires d'un examen TDM 4D. Le plan de traitement a été réalisé sur l'image 3D floue (obtenue sans tri des phases respiratoires) à l'aide du logiciel de planification de traitement XiO (Elekta) en mode PBS avec l'ITV comme volume cible. Aucune marge supplémentaire n'a été ajoutée. La dose a été recalculée sur les différentes phases respiratoires ainsi que sur l'image floue à partir du plan de traitement à l'aide de la plateforme de simulation Monte-Carlo GATE [Jan *et al.* 2011], le système de distribution de calcul GateLab [Camarasu-Pop *et al.* 2010] et des outils développés au sein de l'équipe [Grevillot *et al.* 2011, Grevillot *et al.* 2012]. La conversion des unités Hounsfield en compositions chimiques et densités a été réalisée grâce aux tables publiées par [Schneider *et al.* 2000].

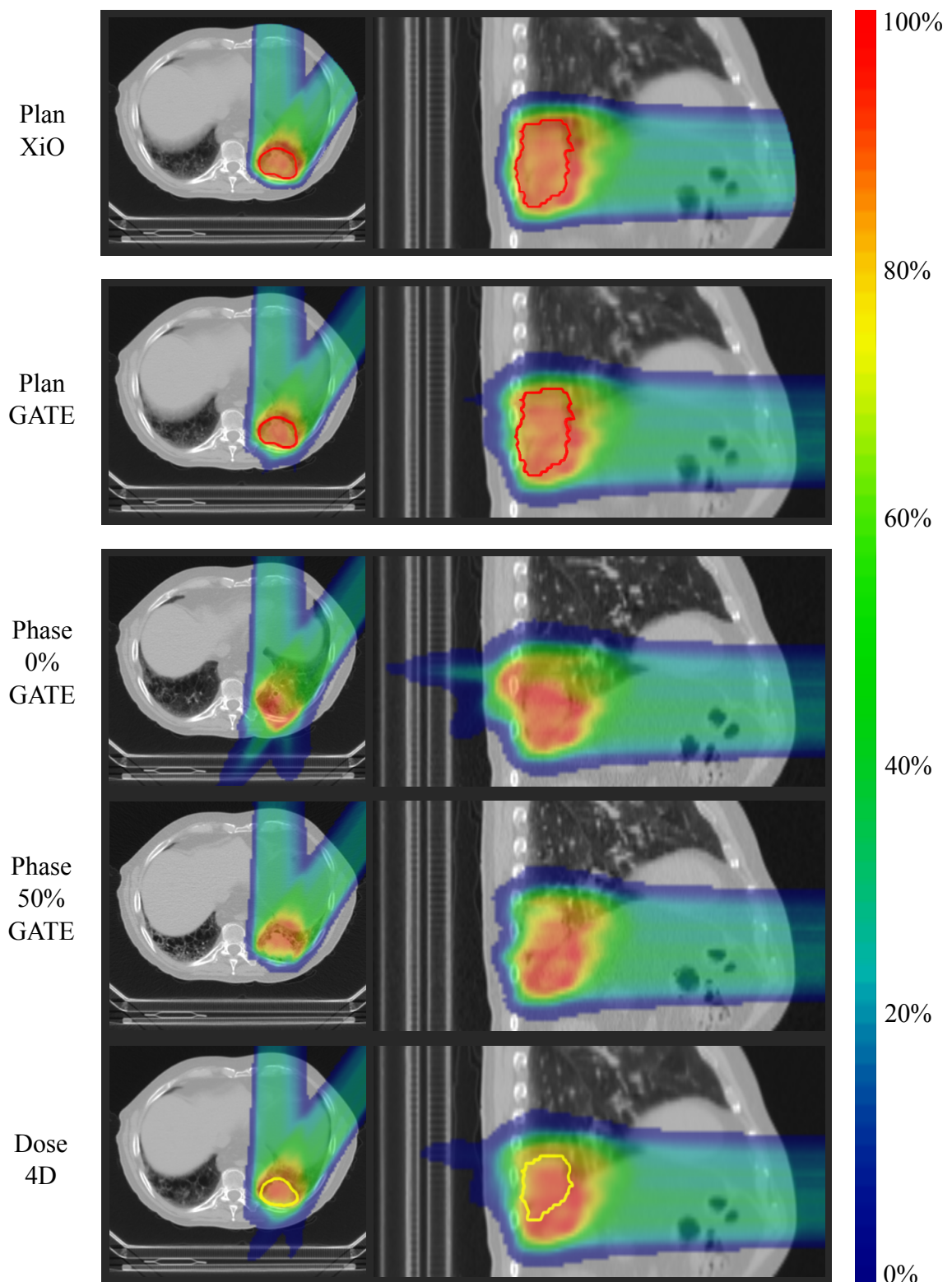


FIGURE 6.1 – Illustration de l'influence de la respiration sur la dose délivrée en protonthérapie. De haut en bas : dose planifiée et calculée sur l'image 3D floue avec XiO, dose recalculée sur l'image 3D floue avec GATE, dose recalculée sur la phase 0% avec GATE, dose recalculée sur la phase 50% avec GATE, dose cumulée sur l'image de position moyenne à partir des 10 phases respiratoires. L'ITV est représenté en rouge et le GTV sur l'image de position moyenne est représenté en jaune.

Une image correspondant à la position moyenne temporelle a été obtenue grâce à une série de recalages déformables (voir paragraphe 5.2.1.3). Les champs de vecteurs de déformation entre chaque phase et la position moyenne ont été utilisés pour déformer et cumuler la dose de chaque phase sur l'image de position moyenne, sur laquelle le GTV a été déliné. En toute rigueur, les cartes de dose ne peuvent pas directement être cumulées. En effet, la dose correspond à un dépôt d'énergie par unité de masse. Or, les déformations liées aux mouvements respiratoires engendrent des changements de densité et donc des changements de masse des voxels. Il serait donc plus correct de cumuler les cartes de dépôt d'énergie et de recalculer la dose en tenant compte de la masse des voxels de l'image de position moyenne [Siebers & Zhong 2008, Zhong & Siebers 2009]. Cette approximation a cependant été considérée comme raisonnable étant donné l'objectif uniquement illustratif de cet exemple [Yeo *et al.* 2012].

Les HDV du GTV et de l'ITV obtenus avec les simulations GATE ont ensuite été tracés (voir Figure 6.2). Nous pouvons observer une dégradation de la couverture du GTV en tenant compte de la composante temporelle par rapport à ce qui avait été planifié sur l'ITV. Dans cet exemple, le volume couvert par l'isodose 95% est réduit de 8%. De plus, la distribution de dose 4D (voir Figure 6.1) montre que les tissus sains situés en aval des faisceaux reçoivent des doses plus importantes que sur la distribution de dose initiale. Nous pouvons également remarquer que la distribution de dose recalculée avec GATE est différente de celle calculée avec XiO. Cette différence peut être expliquée d'une part par le fait que les calculs avec GATE ont été réalisés en dose dans le milieu alors que XiO effectue les calculs en dose dans l'eau. Le calcul en dose dans l'eau est aujourd'hui possible avec GATE mais cette option n'était pas encore disponible au moment des simulations [Grevillot *et al.* 2012]. D'autre part, GATE et XiO utilisent des algorithmes de calcul de la dose différents. GATE est basé sur le code Monte-Carlo GEANT4 alors que XiO utilise un algorithme de type *pencil beam*. La supériorité de GATE à restituer la dose en milieu hétérogène a d'ailleurs été mise en évidence, notamment en présence de variations de densité perpendiculairement à la direction du faisceau [Grevillot *et al.* 2012]. Les résultats obtenus par [Grevillot *et al.* 2012] suggèrent que l'influence des mouvements respiratoires serait sous-estimée avec XiO. De plus, elle dépend de la direction du faisceau. Cet exemple met en évidence qu'en présence de mouvements respiratoires, les marges définies de la même manière qu'en radiothérapie par photons ne sont pas adaptées en hadronthérapie.

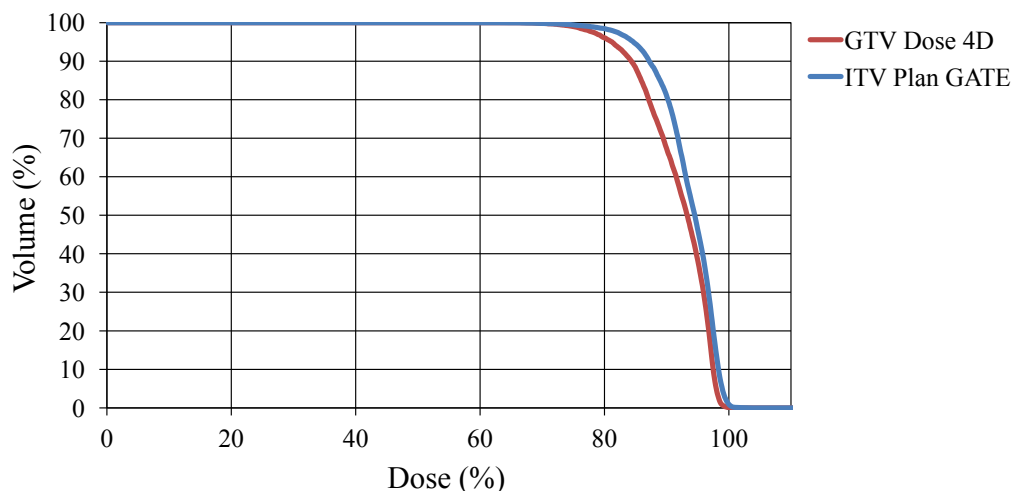


FIGURE 6.2 – HDV obtenus avec GATE pour l'ITV (dose 3D) et le GTV (dose 4D).

Cas des faisceaux scannés

Dans le cas de faisceaux scannés, une difficulté supplémentaire se superpose à la sensibilité de la dose aux variations de densité illustrée dans le paragraphe précédent. Les interférences des mouvements simultanés du volume cible et du faisceau balayé sont à l'origine de sous-dosages et surdosages du volume cible. En effet, la trajectoire du faisceau dans le référentiel de la salle de traitement est différente de sa trajectoire dans le référentiel du volume cible en mouvement. Ainsi lors d'un balayage complet, une zone du volume cible peut se retrouver irradiée plusieurs fois alors qu'une zone voisine n'est jamais atteinte par le faisceau. La Figure 6.3(b) illustre les conséquences de ces interférences au-travers d'un exemple simple en 2 dimensions réalisé au moyen d'un outil de simulation développé au cours de ce doctorat. Chaque distribution de dose est normalisée au maximum mais en valeur absolue, les surdosages observés dans la distribution (b) peuvent dépasser 120% de la dose dans la configuration statique [Furukawa *et al.* 2010].

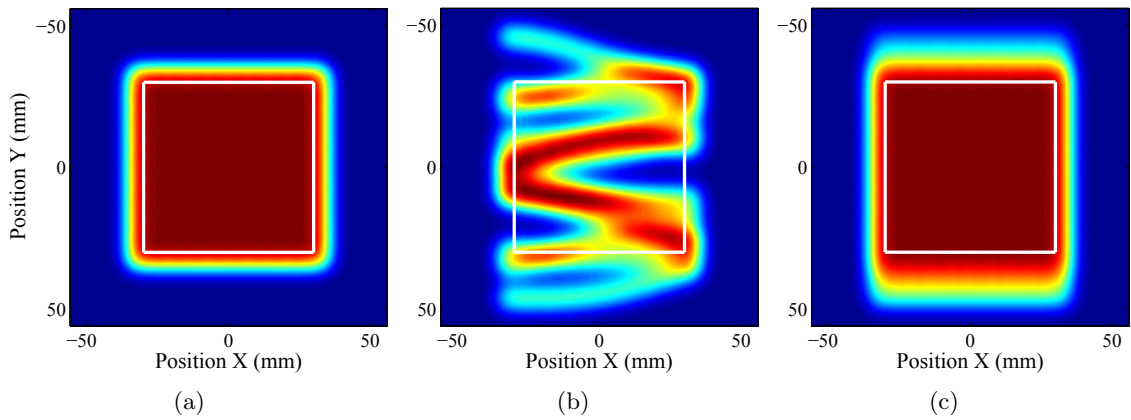


FIGURE 6.3 – Illustration de l'effet des interférences des mouvements simultanés du volume cible et du faisceau balayé pour un balayage horizontal. Distributions de dose cumulée dans le référentiel du volume cible (carré blanc) : (a) configuration statique, (b) mouvement vertical de forme \sin^4 et d'amplitude 15 mm avec 1 balayage, (c) mouvement vertical de forme \sin^4 et d'amplitude 15 mm avec 10 balayages dont la vitesse est optimisée en fonction de la période respiratoire.

Ce phénomène d'interférences a largement été décrit dans la littérature [Phillips *et al.* 1992, Li *et al.* 2004, Lambert *et al.* 2005, Grözingen *et al.* 2006, Bert *et al.* 2008]. Une solution consiste à balayer plusieurs fois le volume cible afin de rétablir l'homogénéité de la dose délivrée. Cette technique appelée re-balayage¹ peut être réalisée pour chaque couche d'iso-énergie ou pour le volume entier lorsque les performances de l'installation en termes de vitesse de changement d'énergie le permettent [Zenklusen *et al.* 2010]. [Zenklusen *et al.* 2010] ont également mis en évidence la supériorité du balayage continu par rapport au balayage discret. L'efficacité peut être accrue grâce à un re-balayage optimisé en fonction de la fluence² par rapport à un re-balayage simple³ (dose par balayage = dose totale divisée par le nombre de balayages). Dans ce cas, les points correspondant à une fluence faible sont balayés un plus petit nombre de fois que ceux correspondant à une fluence forte au lieu de balayer tous les points le même nombre de fois avec une fluence égale à la fluence totale divisée par le nombre de balayages. Le re-balayage optimisé limite également le risque de synchronisation entre le re-balayage et le mouvement du volume cible (parcours du faisceau dans le volume

1. En anglais : rescanning ou repainting
2. En anglais : iso-layer repainting
3. En anglais : scaled repainting

cible identique à chaque balayage) puisque le nombre et la position des points parcourus changent à chaque balayage. En pratique, ce risque de synchronisation est réduit du fait des irrégularités inter- et intra-fractions de la respiration [Bert *et al.* 2008]. Il peut être maîtrisé en introduisant des pauses aléatoires entre les balayages [Seco *et al.* 2009], en faisant varier la vitesse de balayage [Furukawa *et al.* 2007] ou en tenant compte de la période respiratoire dans l’optimisation de la vitesse et du nombre de balayages de façon à balayer un nombre entier de fois la cible au cours d’un cycle respiratoire [Seco *et al.* 2009, Furukawa *et al.* 2007] (voir Figure 6.3(c)). Un re-balayage optimisé en fonction de la période respiratoire est d’ailleurs plus robuste à des variations inter-patients de la direction du balayage, des caractéristiques du mouvement (direction, amplitude et période) et de la dose prescrite s’il est réalisé couche par couche plutôt que de manière volumique [Mori *et al.* 2013b]. De plus, [Mori *et al.* 2013a] ont montré la robustesse de cette technique aux variations inter-cycles de la respiration à partir de 8 balayages.

L’effet des interférences augmente avec l’amplitude du mouvement du volume cible. Néanmoins, l’utilisation de plusieurs champs d’irradiation pour améliorer l’épargne des tissus sains augmente naturellement le nombre de balayages et donc l’homogénéité de la dose cumulée [Knopf *et al.* 2011, Kraus *et al.* 2011]. Le fractionnement du traitement peut aussi réduire les distorsions de la dose [Bert *et al.* 2008, Kraus *et al.* 2011, Grassberger *et al.* 2013]. Enfin, l’utilisation d’un faisceau balayé de taille plus importante, ou le rapprochement des positions irradiées, diminue également les hétérogénéités de la dose [Bert *et al.* 2009, Grassberger *et al.* 2013].

Notons ici que les interférences provoquées par les mouvements relatifs du faisceau et du volume cible ne sont pas spécifiques des faisceaux scannés en hadronthérapie. Ces phénomènes apparaissent également en radiothérapie par photons avec modulation d’intensité, quelle soit réalisée avec un accélérateur classique (IMRT [Bortfeld *et al.* 2002, Seco *et al.* 2007, Court *et al.* 2008, Ehler & Tomé 2009], IMAT [Court *et al.* 2010, Belec & Clark 2013, Ong *et al.* 2013]) ou en tomothérapie [Chaudhari *et al.* 2009, Kim *et al.* 2009, Kissick *et al.* 2010, Waghorn *et al.* 2013].

6.3 Marges de sécurité

En hadronthérapie, quel que soit le mode de délivrance de la dose (PS ou PBS), la définition des marges de sécurité est spécifique à chaque faisceau en raison de la nature différente des incertitudes parallèlement et perpendiculairement à la direction du faisceau.

Dans la direction perpendiculaire, les marges doivent prendre en compte les incertitudes géométriques liées aux erreurs de positionnement du volume cible par rapport au faisceau. Cette définition est similaire en radiothérapie par photons (voir chapitre 5).

Dans la direction parallèle, les marges doivent également tenir compte des incertitudes géométriques mais, étant donné le parcours fini selon un pic de Bragg des particules dans la matière, les incertitudes sur le parcours doivent aussi être prises en compte [Paganetti 2012]. Ces dernières sont d’une part d’ordre géométrique, liées aux variations de densité sur le chemin du faisceau, éventuellement causées par des erreurs géométriques dans la direction perpendiculaire. D’autre part, elles sont d’ordre dosimétrique, dues à l’incertitude sur l’énergie du faisceau délivré par l’accélérateur ainsi qu’aux imprécisions de la modélisation des interactions du faisceau avec la matière lors du calcul de la distribution de dose. En effet, comme évoqué au paragraphe 2.3,

les interactions des particules ne dépendent pas seulement de la densité électronique (accessible via les images TDM) comme dans le cas des photons, mais de la composition chimique du milieu. Celle-ci peut être estimée par étalonnage à partir des unités Hounsfield mais cette étape introduit des incertitudes qui dégradent la précision du calcul de dose et qui viennent s'ajouter aux imprécisions intrinsèques au modèle de calcul [Schaffner & Pedroni 1998]. Pour pallier cette limitation due à la différence de nature des rayonnements utilisés pour l'imagerie et le traitement, la tomographie par faisceau de protons a été imaginée [Hanson *et al.* 1981, Hanson *et al.* 1982, Schulte *et al.* 2004]. Cette modalité d'imagerie, qui est encore à l'état de simulations ou de prototype, présente aussi l'avantage d'une potentielle réduction de la dose liée à l'imagerie [Cirrone *et al.* 2011, Wang *et al.* 2011] et d'éventuels avantages pour le diagnostic [Steward & Koehler 1973, Depauw & Seco 2011]. À plus court terme, des acquisitions TDM bi-énergie pourraient permettre d'affiner la détermination du pouvoir d'arrêt des ions légers [Bazalova *et al.* 2008a, Bazalova *et al.* 2008b, Yang *et al.* 2010, Landry *et al.* 2013].

En hadronthérapie, étant donné la sensibilité de la dose aux variations de densité sur la trajectoire du faisceau, la question de savoir quelle est l'image appropriée pour le calcul de dose s'ajoute à la détermination de marges adéquates pour obtenir une couverture correcte du volume cible. Basée sur les images TDM 4D, la planification 4D complète est aujourd'hui envisagée [Paganetti *et al.* 2004, Paganetti *et al.* 2005, Bert & Rietzel 2007, Kang *et al.* 2007, Bert *et al.* 2012, Richter *et al.* 2013]. Cependant, cette méthode est couteuse en temps de calcul et des incertitudes liées au recalage déformable des images 4D peuvent être introduites.

Différentes méthodes ont été développées afin d'obtenir une couverture correcte du volume cible en mouvement avec un calcul de dose 3D. Elles s'appuient sur le concept de parcours équivalent dans l'eau (WEPL)⁴ qui, comme son nom l'indique, représente le parcours des particules dans l'eau correspondant au parcours du même faisceau dans un milieu quelconque.

[Moyers *et al.* 2001] ont proposé une méthodologie de définition des marges de sécurité spécifique au mode de délivrance par diffusion passive. La marge latérale⁵ AM autour du CTV prenant en compte l'amplitude du mouvement respiratoire est assurée par les dimensions du collimateur et du compensateur perpendiculairement à la direction du faisceau :

$$AM = IM + SM + p_{90-50} \quad (6.1)$$

avec IM la marge interne, SM la marge de positionnement (voir paragraphe 1.2.4) et p_{90-50} la distance séparant les niveaux 90% et 50% de la pénombre. Dans la direction du faisceau, une marge distale⁶ DM et une marge proximale⁷ PM sur le CTV permettent de prendre en compte les incertitudes dosimétriques sur le parcours du faisceau :

$$DM = 0,035 \times d_{dist}^{CTV} + 3mm \quad (6.2)$$

$$PM = 0,035 \times d_{prox}^{CTV} + 3mm \quad (6.3)$$

avec d_{dist}^{CTV} le WEPL du bord distal du CTV et d_{prox}^{CTV} le WEPL du bord proximal du CTV. Dans les équations 6.2 et 6.2, la quantité $0,035 \times d_{dist/prox}^{CTV}$ correspond aux incertitudes sur la modélisation des interactions du faisceau avec la matière et les 3 mm correspondent

4. En anglais : water equivalent path length

5. En anglais : aperture margin

6. En anglais : distal margin

7. En anglais : proximal margin

à l’incertitude sur l’énergie du faisceau. Les incertitudes d’ordre géométrique dans la direction du faisceau sont quant à elles prises en compte par un étalement latéral BE de la distribution de l’épaisseur du compensateur⁸ [Urie *et al.* 1984] :

$$BE = \sqrt{(IM + SM)^2 + [0,03 \times (d_{dist}^{CTV} + t_b)]^2} \quad (6.4)$$

avec t_b l’épaisseur du compensateur. Ce processus a pour conséquence de diminuer l’épaisseur du compensateur et donc d’augmenter le parcours du faisceau. La conformation proximale est maintenue en étalant le pic de Bragg par modulation de l’énergie. L’étalement latéral de la distribution de l’épaisseur du compensateur implique cependant une irradiation importante des tissus sains en aval du volume cible. [Engelsman & Kooy 2005] ont d’ailleurs montré que BE calculé par une somme linéaire de IM et SM (Équation 6.4) comme proposée par [Moyers *et al.* 2001] est surestimé. [Tashiro *et al.* 2013] ont ainsi proposé la combinaison de IM et SM selon une somme quadratique pour le calcul de AM et de BE .

[Kang *et al.* 2007] et [Tashiro *et al.* 2013] ont proposé de définir un ITV représentant l’excursion maximale de la tumeur. L’ITV est obtenu à partir de l’image MIP reconstruite avec les différentes phases d’une acquisition TDM 4D. Le calcul est ensuite réalisé sur l’image floue⁹ en forçant les densités à l’intérieur de l’ITV à une valeur proche de celle de l’image MIP.

Différents auteurs ont également proposé la définition d’un ITV tenant compte des variations de densité au cours du temps dans la direction du faisceau à partir des images TDM 4D [Engelsman *et al.* 2006, Rietzel & Bert 2010, Park *et al.* 2012, Graeff *et al.* 2012]. Le principe est de convertir chaque phase respiratoire en équivalent eau du point de vue du faisceau. Les images converties et les volumes associés peuvent ensuite être combinés, conduisant à la formation d’un ITV composite défini dans une image équivalent eau. Finalement, la planification de traitement peut être réalisée sur cette image ou sur une image reconvertie en unités Hounsfield (voir Figure 6.4). De plus, cette méthode est compatible avec la définition d’un unique volume cible malgré une irradiation selon plusieurs incidences, comme cela est requis en IMPT [Graeff *et al.* 2012].

Réflexions

Les erreurs géométriques aléatoires telles que le mouvement respiratoire ont pour conséquence de flouter la dose cumulée, contrairement aux erreurs systématiques qui provoquent un décalage de la distribution de dose. Comme décrit au paragraphe 5.1.3, il est donc probable que la distinction entre erreurs systématiques et aléatoires et leur prise en compte dans un calcul de marge rigoureux permette de rationaliser la taille du volume cible.

Dans la direction perpendiculaire au faisceau, la problématique est similaire à la radiothérapie par photons où la fonction de densité de probabilité (FDP) du mouvement est intégrée (via son écart-type) au calcul de marges (voir paragraphe 5.1.2). Néanmoins, les variations de la largeur de la pénombre en fonction de l’énergie du faisceau et de la profondeur dans le milieu sont à prendre en compte, en particulier en radiothérapie par protons (voir paragraphe 1.2.1).

8. Dénomination anglaise de cette technique : smearing

9. Correspondant à une acquisition lente ou à la moyenne des phases de l’acquisition TDM 4D

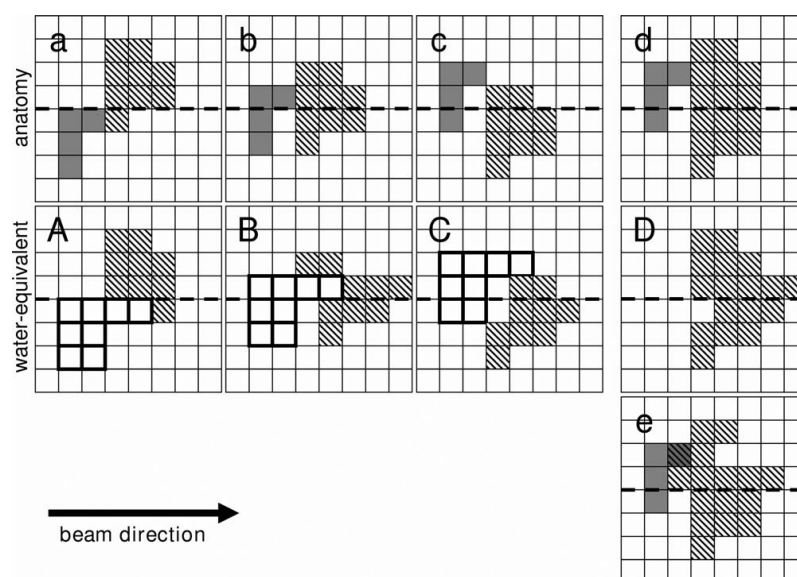


FIGURE 6.4 – Illustration du concept d'ITV tenant compte des variations de densité sur le parcours du faisceau. [(a) à (c)] Différentes phases respiratoires d'une géométrie dynamique comportant (hachures) une cible et (gris) une structure deux fois plus dense que les autres pixels. (d) Volume cible composite dans l'espace réel. [(A) à (C)] Conversion de [(a) à (c)] dans l'espace équivalent eau du point de vue du faisceau. (D) Volume cible composite tenant compte des variations de densités dues au mouvement dans l'espace équivalent eau. (e) Transformation de (D) dans l'espace réel [Rietzel & Bert 2010].

En ce qui concerne les marges de sécurité dans la direction du faisceau, la définition d'un ITV couvrant l'amplitude maximale des variations de densité sur la trajectoire du faisceau (voir paragraphe précédent) implique l'irradiation d'une quantité importante de tissus sains. Une piste pour rationaliser les marges de sécurité dans la direction du faisceau serait donc d'intégrer la FDP du WEPL dans le calcul de marges.

Enfin, que ce soit dans la direction du faisceau ou dans la direction perpendiculaire, une méthodologie similaire à celle développée au paragraphe 5.2.2 pourrait être envisagée dans le cas de distributions asymétriques.

Sur la base de ces réflexions, un travail a été initié mais n'a pour l'instant pas abouti et ne sera pas présenté ici.

6.4 Discussion

En hadronthérapie, la prise en compte du mouvement respiratoire de manière passive peut être réalisée par la définition de marges de sécurité prenant en compte les variations de densité sur la trajectoire du faisceau. Il reste cependant primordial de limiter les variations de densité afin de limiter l'irradiation des tissus sains en aval du volume cible. De plus, dans le cas de faisceaux scannés, l'effet des interférences des mouvements simultanés du volume cible et du faisceau balayé peut être compensé par une méthode de re-balayage. Différents auteurs s'accordent à dire que les effets des interférences peuvent être correctement compensés pour des mouvements tumoraux d'amplitude modérée, c'est-à-dire 5 à 6 mm [Paganetti *et al.* 2005, Knopf *et al.* 2011, Zenklusen *et al.* 2010].

Les mouvements tumoraux d'amplitude modérée correspondent à une proportion importante de tumeurs bronchiques, notamment les tumeurs situées dans un lobe supérieur ou attachées à des structures rigides [Seppenwoolde *et al.* 2002]. En effet, comme observé par [Liu *et al.* 2007], plus de la moitié des tumeurs analysées dans l'étude du chapitre 4 (54%) présentaient un mouvement d'amplitude inférieure à 5 mm, en particulier celles situées dans des lobes supérieurs. Pour ces tumeurs, il apparaît donc que la prise en compte du mouvement respiratoire en hadronthérapie peut être réalisée par l'application de marges de sécurité, associée à une méthode de re-balayage dans le cas de faisceaux scannés. Dans le cas de mouvements d'amplitude plus grande, comme dans les lobes inférieurs ou l'abdomen supérieur (foie, reins, pancréas [Langen & Jones 2001]), l'application d'une compression abdominale peut permettre de ramener l'amplitude du mouvement à un niveau qui peut être pris en compte par l'application de marges de sécurité sans conduire à une irradiation excessive des tissus sains (voir chapitre 4). La HFJV peut également être une alternative lorsque cela est possible (voir paragraphe 1.4.2.3).

Lorsque le mouvement reste important, le recours à des techniques actives, plus lourdes et fastidieuses à mettre en place doit être envisagé, comme le blocage respiratoire, l'irradiation dans une fenêtre temporelle réduite (*gating*) ou le suivi du volume cible en temps réel avec le faisceau (*tracking*) [Bert & Durante 2011]. Dans le cas du *gating*, le mouvement tumoral résiduel peut être pris en compte par des marges réduites et un re-balayage dans le cas de faisceaux scannés [Furukawa *et al.* 2010, Knopf *et al.* 2013]. Comme discuté au paragraphe 1.4, ces techniques sont celles qui offrent les meilleures possibilités de réduction des marges de sécurité. Cependant, leur sensibilité aux variations du mouvement respiratoire rend difficile leur implémentation clinique et limite leur efficacité. La robustesse de ces techniques peut être améliorée par la visualisation du signal respiratoire par le patient accompagnée d'instructions audio-visuelles tout au long du traitement [George *et al.* 2006, Venkat *et al.* 2008] (voir paragraphe 2.1.4). Enfin, la nécessité de prédire les mouvements afin compenser les temps de réponse de la chaîne d'asservissement fait du *tracking* une technique plus sensible aux variations brutales (haute fréquence) du mouvement respiratoire (voir paragraphe 1.4.1.2).

Dans le thorax, l'essentiel des mouvements est induit par la respiration. Les battements cardiaques sont aussi responsables de variations de densité mais ne sont pas correctement échantillonnés avec une acquisition TDM 4D corrélée à la respiration. [Mori *et al.* 2007] ont montré que les mouvements du cœur ont un impact important sur la dose délivrée. Une solution consisterait donc à réaliser aussi une acquisition TDM 4D corrélée aux battements cardiaques afin d'estimer les variations de densité induites. Une autre approche plus simple consiste à éviter les incidences de faisceau passant à proximité ou à travers le cœur.

Enfin, les modifications de l'anatomie du patient au cours du traitement telles que l'amaigrissement et la fonte tumorale peuvent être à l'origine de variations importantes du parcours du faisceau. Des approches telles que l'ART sont donc à envisager [Engelsman *et al.* 2013].

6.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à la prise en compte du mouvement respiratoire par des stratégies de traitement "passives". Au travers d'une analyse détaillée de la littérature et de travaux préliminaires, nous avons pu fournir des recommandations et des pistes d'amélioration concernant ces stratégies. Une partie de ce travail a d'ailleurs

été reprise dans un rapport *ULICE*¹⁰ visant à harmoniser la prescription et le rapport de dose en hadronthérapie [Balosso *et al.* 2012].

Enfin, d'un point de vue clinique, l'intérêt de l'hadronthérapie pour le traitement des cancers bronchiques par rapport à la radiothérapie par photons peut être discuté. Tout d'abord, en raison de leur taille et de leur distance aux organes critiques, les tumeurs bronchiques périphériques de stade I (T1-T2N0M0) inférieures à 5-7 cm peuvent être des indications pour des traitements en SBRT. Ce type de traitement par photons permet d'atteindre des taux de contrôle local remarquables, de l'ordre de ceux associés à la chirurgie, tout en maintenant les complications à des niveaux acceptables. Comme relevé par [Grutters *et al.* 2010a], les résultats rapportés dans la littérature ne mettent pas en évidence une supériorité de l'hadronthérapie pour le traitement de ce type de tumeurs en termes de taux de survie. En revanche, les doses délivrées aux OAR sont plus faibles. Un bénéfice thérapeutique de l'hadronthérapie est donc attendu lorsque ces lésions sont situées à proximité d'organes critiques ou pour des tumeurs de taille plus importante (T2-T3-T4) [GCS ETOILE 2005, Grutters *et al.* 2010a, Liao *et al.* 2011, De Ruysscher & Chang 2013]. Le nombre et la taille des études cliniques restent cependant limités à l'heure actuelle. Les conclusions quant au bénéfice réel de l'hadronthérapie par rapport à la radiothérapie par photon doivent donc encore être confirmées par des études cliniques plus avancées et le surcoût des traitements par hadronthérapie doit être pris en compte [Grutters *et al.* 2010b].

10. Union of Light Ion Centres in Europe

Bibliographie

- [Balosso *et al.* 2012] Jacques Balosso, André Wambersie, Gauthier Bouilhol, David Sarrut, Guillaume Vogin, Giulio Magrin, Piero Fossati et Richard Pötter. *Harmonisation and recommendations for prescribing and reporting absorbed doses and dose-volume histogrammes based on 3D and 4D concepts*. D-JRA 2.5, Union of Light Ion Centres in Europe (ULICE), August 2012. (Cité en page 209.)
- [Bazalova *et al.* 2008a] Magdalena Bazalova, Jean-François Carrier, Luc Beaulieu et Frank Verhaegen. *Dual-energy CT-based material extraction for tissue segmentation in Monte Carlo dose calculations*. Phys Med Biol, vol. 53, no. 9, pages 2439–2456, May 2008. (Cité en page 205.)
- [Bazalova *et al.* 2008b] Magdalena Bazalova, Jean-François Carrier, Luc Beaulieu et Frank Verhaegen. *Tissue segmentation in Monte Carlo treatment planning : a simulation study using dual-energy CT images*. Radiother Oncol, vol. 86, no. 1, pages 93–98, Jan 2008. (Cité en page 205.)
- [Belec & Clark 2013] J. Belec et B. G. Clark. *Monte Carlo calculation of VMAT and helical tomotherapy dose distributions for lung stereotactic treatments with intra-fraction motion*. Phys Med Biol, vol. 58, no. 9, pages 2807–2821, May 2013. (Cité en page 204.)
- [Bert & Durante 2011] C. Bert et M. Durante. *Motion in radiotherapy : particle therapy*. Phys Med Biol, vol. 56, no. 16, pages R113–R144, Aug 2011. (Cité en pages 27, 95 et 208.)
- [Bert & Rietzel 2007] Christoph Bert et Eike Rietzel. *4D treatment planning for scanned ion beams*. Radiat Oncol, vol. 2, page 24, 2007. (Cité en pages 29 et 205.)
- [Bert *et al.* 2008] Christoph Bert, Sven O Grözinger et Eike Rietzel. *Quantification of interplay effects of scanned particle beams and moving targets*. Phys Med Biol, vol. 53, no. 9, pages 2253–2265, May 2008. (Cité en pages 203 et 204.)
- [Bert *et al.* 2009] Christoph Bert, Alexander Gemmel, Nami Saito et Eike Rietzel. *Gated irradiation with scanned particle beams*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 73, no. 4, pages 1270–1275, Mar 2009. (Cité en page 204.)
- [Bert *et al.* 2012] Christoph Bert, Daniel Richter, Marco Durante et Eike Rietzel. *Scanned carbon beam irradiation of moving films : comparison of measured and calculated response*. Radiat Oncol, vol. 7, no. 1, page 55, Apr 2012. (Cité en pages 29 et 205.)
- [Bortfeld *et al.* 2002] Thomas Bortfeld, Kimmo Jokivarsi, Michael Goitein, Jong Kung et Steve B. Jiang. *Effects of intra-fraction motion on IMRT dose delivery : statistical analysis and simulation*. Phys Med Biol, vol. 47, no. 13, pages 2203–2220, Jul 2002. (Cité en page 204.)
- [Camarasu-Pop *et al.* 2010] Sorina Camarasu-Pop, Tristan Glatard, Jakub T. Mościcki, Hugues Benoit-Cattin et David Sarrut. *Dynamic Partitioning of GATE Monte-Carlo Simulations on EGEE*. J Grid Comput, vol. 8, no. 2, pages 241–259, 2010. (Cité en page 200.)
- [Chang *et al.* 2006] Joe Y Chang, Xiaodong Zhang, Xiaochun Wang, Yixiu Kang, Beverly Riley, Stephen Bilton, Radhe Mohan, Ritsuko Komaki et James D Cox. *Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy in Stage I or Stage III non-small-cell lung cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 65, no. 4, pages 1087–1096, Jul 2006. (Cité en page 200.)
- [Chaudhari *et al.* 2009] S. R. Chaudhari, S. M. Goddu, D. Rangaraj, O. L. Pechenaya, W. Lu, E. Kintzel, K. Malinowski, P. J. Parikh, J. D. Bradley et D. A. Low. *Do-*

- simetric variances anticipated from breathing- induced tumor motion during tomotherapy treatment delivery.* Phys Med Biol, vol. 54, no. 8, pages 2541–2555, Apr 2009. (Cité en page 204.)
- [Cirrone *et al.* 2011] G.A.P. Cirrone, M. Bucciolini, M. Bruzzi, G. Candiano, C. Civinini, G. Cuttone, P. Guarino, D. Lo Presti, S.E. Mazzaglia, S. Pallotta, N. Randazzo, V. Sipala, C. Stancampiano et C. Talamonti. *Monte Carlo evaluation of the Filtered Back Projection method for image reconstruction in proton computed tomography.* Nucl Inst Meth A, vol. 658, no. 1, pages 78 – 83, 2011. (Cité en page 205.)
- [Court *et al.* 2008] Laurence E. Court, Matthew Wagar, Dan Ionascu, Ross Berbeco et Lee Chin. *Management of the interplay effect when using dynamic MLC sequences to treat moving targets.* Med Phys, vol. 35, no. 5, pages 1926–1931, May 2008. (Cité en page 204.)
- [Court *et al.* 2010] Laurence Court, Matthew Wagar, Ross Berbeco, Adam Reisner, Brian Winey, Debbie Schofield, Dan Ionascu, Aaron M. Allen, Richard Popple et Tania Lingos. *Evaluation of the interplay effect when using RapidArc to treat targets moving in the craniocaudal or right-left direction.* Med Phys, vol. 37, no. 1, pages 4–11, Jan 2010. (Cité en page 204.)
- [De Ruysscher & Chang 2013] Dirk De Ruysscher et Joe Y. Chang. *Clinical controverses : proton therapy for thoracic tumors.* Semin Radiat Oncol, vol. 23, no. 2, pages 115–119, Apr 2013. (Cité en pages 31 et 209.)
- [Depauw & Seco 2011] Nicolas Depauw et Joao Seco. *Sensitivity study of proton radiography and comparison with kV and MV x-ray imaging using GEANT4 Monte Carlo simulations.* Phys Med Biol, vol. 56, no. 8, pages 2407–2421, Apr 2011. (Cité en page 205.)
- [Ehler & Tomé 2009] Eric D. Ehler et Wolfgang A. Tomé. *Step and shoot IMRT to mobile targets and techniques to mitigate the interplay effect.* Phys Med Biol, vol. 54, no. 13, pages 4311–4324, Jul 2009. (Cité en page 204.)
- [Engelsman & Kooy 2005] Martijn Engelsman et Hanne M Kooy. *Target volume dose considerations in proton beam treatment planning for lung tumors.* Med Phys, vol. 32, no. 12, pages 3549–3557, Dec 2005. (Cité en page 206.)
- [Engelsman *et al.* 2006] Martijn Engelsman, Eike Rietzel et Hanne M Kooy. *Four-dimensional proton treatment planning for lung tumors.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 64, no. 5, pages 1589–1595, Apr 2006. (Cité en page 206.)
- [Engelsman *et al.* 2013] Martijn Engelsman, Marco Schwarz et Lei Dong. *Physics controverses in proton therapy.* Semin Radiat Oncol, vol. 23, no. 2, pages 88–96, Apr 2013. (Cité en pages 20, 31 et 208.)
- [Furukawa *et al.* 2007] Takuji Furukawa, Taku Inaniwa, Shinji Sato, Takehiro Tomitani, Shinichi Minohara, Koji Noda et Tatsuki Kanai. *Design study of a raster scanning system for moving target irradiation in heavy-ion radiotherapy.* Med Phys, vol. 34, no. 3, pages 1085–1097, Mar 2007. (Cité en page 204.)
- [Furukawa *et al.* 2010] Takuji Furukawa, Taku Inaniwa, Shinji Sato, Toshiyuki Shirai, Shinichiro Mori, Eri Takeshita, Kota Mizushima, Takeshi Himukai et Koji Noda. *Moving target irradiation with fast rescanning and gating in particle therapy.* Med Phys, vol. 37, no. 9, pages 4874–4879, Sep 2010. (Cité en pages 28, 203 et 208.)
- [GCS ETOILE 2005] GCS ETOILE. *Groupe d’expertise internationale sur les indications d’hadronthérapie pour les tumeurs bronchiques non à petites cellules.* Rapport technique, Projet ETOILE, May 2005. (Cité en page 209.)

- [George *et al.* 2006] Rohini George, Theodore D. Chung, Sastry S. Vedam, Viswanathan Ramakrishnan, Radhe Mohan, Elisabeth Weiss et Paul J. Keall. *Audio-visual bio-feedback for respiratory-gated radiotherapy : impact of audio instruction and audio-visual biofeedback on respiratory-gated radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 65, no. 3, pages 924–933, Jul 2006. (Cité en pages 68 et 208.)
- [Graeff *et al.* 2012] Christian Graeff, Marco Durante et Christoph Bert. *Motion mitigation in intensity modulated particle therapy by internal target volumes covering range changes*. Med Phys, vol. 39, no. 10, pages 6004–6013, Oct 2012. (Cité en page 206.)
- [Grassberger *et al.* 2013] Clemens Grassberger, Stephen Dowdell, Antony Lomax, Greg Sharp, James Shackleford, Noah Choi, Henning Willers et Harald Paganetti. *Motion Interplay as a Function of Patient Parameters and Spot Size in Spot Scanning Proton Therapy for Lung Cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, Feb 2013. (Cité en page 204.)
- [Grevillot *et al.* 2011] L. Grevillot, D. Bertrand, F. Dessy, N. Freud et D. Sarrut. *A Monte Carlo pencil beam scanning model for proton treatment plan simulation using GATE/GEANT4*. Phys Med Biol, vol. 56, no. 16, pages 5203–5219, Aug 2011. (Cité en page 200.)
- [Grevillot *et al.* 2012] L. Grevillot, D. Bertrand, F. Dessy, N. Freud et D. Sarrut. *GATE as a GEANT4-based Monte Carlo platform for the evaluation of proton pencil beam scanning treatment plans*. Phys Med Biol, vol. 57, no. 13, pages 4223–4244, Jul 2012. (Cité en pages 200 et 202.)
- [Grutters *et al.* 2010a] Janneke P C Grutters, Alfons G H Kessels, Madelon Pijls-Johannesma, Dirk De Ruyscher, Manuela A Joore et Philippe Lambin. *Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer : a meta-analysis*. Radiother Oncol, vol. 95, no. 1, pages 32–40, Apr 2010. (Cité en page 209.)
- [Grutters *et al.* 2010b] Janneke P.C. Grutters, Madelon Pijls-Johannesma, Dirk De Ruyscher, Andrea Peeters, Stefan Reimoser, Johan L. Severens, Philippe Lambin et Manuela A. Joore. *The cost-effectiveness of particle therapy in non-small cell lung cancer : Exploring decision uncertainty and areas for future research*. Cancer Treatment Reviews, vol. 36, no. 6, pages 468 – 476, 2010. (Cité en page 209.)
- [Grözinger *et al.* 2006] Sven Oliver Grözinger, Eike Rietzel, Qiang Li, Christoph Bert, Thomas Haberer et Gerhard Kraft. *Simulations to design an online motion compensation system for scanned particle beams*. Phys Med Biol, vol. 51, no. 14, pages 3517–3531, Jul 2006. (Cité en pages 29 et 203.)
- [Hanson *et al.* 1981] K. M. Hanson, J. N. Bradbury, T. M. Cannon, R. L. Hutson, D. B. Laubacher, R. J. Macek, M. A. Paciotti et C. A. Taylor. *Computed tomography using proton energy loss*. Phys Med Biol, vol. 26, no. 6, pages 965–983, Nov 1981. (Cité en page 205.)
- [Hanson *et al.* 1982] K. M. Hanson, J. N. Bradbury, R. A. Koeppe, R. J. Macek, D. R. Machen, R. Morgado, M. A. Paciotti, S. A. Sandford et V. W. Steward. *Proton computed tomography of human specimens*. Phys Med Biol, vol. 27, no. 1, pages 25–36, Jan 1982. (Cité en page 205.)
- [Jan *et al.* 2011] S. Jan, D. Benoit, E. Becheva, T. Carlier, F. Cassol, P. Descourt, T. Frisson, L. Grevillot, L. Guigues, L. Maigne, C. Morel, Y. Perrot, N. Rehfeld, D. Sarrut, D. R. Schaart, S. Stute, U. Pietrzyk, D. Visvikis, N. Zahra et I. Buvat. *GATE V6 : a major enhancement of the GATE simulation platform enabling modelling of CT and radiotherapy*. Phys Med Biol, vol. 56, no. 4, pages 881–901, Feb 2011. (Cité en page 200.)

- [Kang *et al.* 2007] Yixiu Kang, Xiaodong Zhang, Joe Y Chang, He Wang, Xiong Wei, Zhongxing Liao, Ritsuko Komaki, James D Cox, Peter A Balter, Helen Liu, X. Ronald Zhu, Radhe Mohan et Lei Dong. *4D Proton treatment planning strategy for mobile lung tumors*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 67, no. 3, pages 906–914, Mar 2007. (Cité en pages 205 et 206.)
- [Kim *et al.* 2009] Bryan Kim, Jeff Chen, Tomas Kron et Jerry Battista. *Motion-induced dose artifacts in helical tomotherapy*. Phys Med Biol, vol. 54, no. 19, pages 5707–5734, Oct 2009. (Cité en page 204.)
- [Kissick *et al.* 2010] Michael W. Kissick, Xiaohu Mo, Keisha C. McCall, Leah K. Schubert, David C. Westerly et Thomas R. Mackie. *A phantom model demonstration of tomotherapy dose painting delivery, including managed respiratory motion without motion management*. Phys Med Biol, vol. 55, no. 10, pages 2983–2995, May 2010. (Cité en page 204.)
- [Knopf *et al.* 2011] Antje-Christin Knopf, Theodore S. Hong et Antony Lomax. *Scanned proton radiotherapy for mobile targets-the effectiveness of re-scanning in the context of different treatment planning approaches and for different motion characteristics*. Phys Med Biol, vol. 56, no. 22, pages 7257–7271, Nov 2011. (Cité en pages 204 et 207.)
- [Knopf *et al.* 2013] Antje-Christin Knopf, Dirk Boye, Antony Lomax et Shininchi Mori. *Adequate margin definition for scanned particle therapy in the incidence of intra-fractional motion*. Phys Med Biol, vol. 58, no. 17, page 6079, 2013. (Cité en page 208.)
- [Kraus *et al.* 2011] K. M. Kraus, E. Heath et U. Oelfke. *Dosimetric consequences of tumour motion due to respiration for a scanned proton beam*. Phys Med Biol, vol. 56, no. 20, pages 6563–6581, Sep 2011. (Cité en page 204.)
- [Lambert *et al.* 2005] J. Lambert, N. Suchowerska, D. R. McKenzie et M. Jackson. *Intrafractional motion during proton beam scanning*. Phys Med Biol, vol. 50, no. 20, pages 4853–4862, Oct 2005. (Cité en page 203.)
- [Landry *et al.* 2013] Guillaume Landry, Katia Parodi, Joachim E. Wildberger et Frank Verhaegen. *Deriving concentrations of oxygen and carbon in human tissues using single- and dual-energy CT for ion therapy applications*. Phys Med Biol, vol. 58, no. 15, pages 5029–5048, Aug 2013. (Cité en page 205.)
- [Langen & Jones 2001] K. M. Langen et D. T. Jones. *Organ motion and its management*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 50, no. 1, pages 265–278, May 2001. (Cité en pages 27 et 208.)
- [Li *et al.* 2004] Qiang Li, Sven Oliver Groezinger, Thomas Haberer, Eike Rietzel et Gerhard Kraft. *Online compensation for target motion with scanned particle beams : simulation environment*. Phys Med Biol, vol. 49, no. 14, pages 3029–3046, Jul 2004. (Cité en pages 29 et 203.)
- [Liao *et al.* 2011] Zhongxing Liao, Steven H. Lin et James D. Cox. *Status of particle therapy for lung cancer*. Acta Oncol, vol. 50, no. 6, pages 745–756, 2011. (Cité en page 209.)
- [Liu *et al.* 2007] H Helen Liu, Peter Balter, Teresa Tutt, Bum Choi, Joy Zhang, Catherine Wang, Melinda Chi, Dershan Luo, Tinsu Pan, Sandeep Hunjan, George Starkschall, Isaac Rosen, Karl Prado, Zhongxing Liao, Joe Chang, Ritsuko Komaki, James D. Cox, Radhe Mohan et Lei Dong. *Assessing respiration-induced tumor motion and internal target volume using four-dimensional computed tomography for radiotherapy of lung cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 68, no. 2, pages 531–540, Jun 2007. (Cité en pages 26 et 208.)

- [Mori *et al.* 2007] Shinichiro Mori, George T Y. Chen et Masahiro Endo. *Effects of intra-fractional motion on water equivalent pathlength in respiratory-gated heavy charged particle beam radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 69, no. 1, pages 308–317, Sep 2007. (Cité en page 208.)
- [Mori *et al.* 2008] Shinichiro Mori, John Wolfgang, Hsiao-Ming Lu, Robert Schneider, Noah C Choi et George T Y Chen. *Quantitative assessment of range fluctuations in charged particle lung irradiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 70, no. 1, pages 253–261, Jan 2008. (Cité en pages 28 et 200.)
- [Mori *et al.* 2013a] S Mori, T Inaniwa, T Furukawa, S Zenklusen, T Shirai et K Noda. *Effects of a difference in respiratory cycle between treatment planning and irradiation for phase-controlled rescanning and carbon pencil beam scanning*. British Journal of Radiology, vol. 86, no. 1028, 2013. (Cité en page 204.)
- [Mori *et al.* 2013b] Shinichiro Mori, Takuji Furukawa, Taku Inaniwa, Silvan Zenklusen, Minoru Nakao, Toshiyuki Shirai et Koji Noda. *Systematic evaluation of four-dimensional hybrid depth scanning for carbon-ion lung therapy*. Medical Physics, vol. 40, no. 3, page 031720, 2013. (Cité en page 204.)
- [Moyers *et al.* 2001] M. F. Moyers, D. W. Miller, D. A. Bush et J. D. Slater. *Methodologies and tools for proton beam design for lung tumors*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 49, no. 5, pages 1429–1438, Apr 2001. (Cité en pages 205 et 206.)
- [Ong *et al.* 2013] Chin Loon Ong, Max Dahele, Ben J. Slotman et Wilko F A R. Verbakel. *Dosimetric impact of the interplay effect during stereotactic lung radiation therapy delivery using flattening filter-free beams and volumetric modulated arc therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 86, no. 4, pages 743–748, Jul 2013. (Cité en page 204.)
- [Paganetti *et al.* 2004] Harald Paganetti, Hongyu Jiang, Judith A Adams, George T Chen et Eike Rietzel. *Monte Carlo simulations with time-dependent geometries to investigate effects of organ motion with high temporal resolution*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 60, no. 3, pages 942–950, Nov 2004. (Cité en page 205.)
- [Paganetti *et al.* 2005] H. Paganetti, H. Jiang et A. Trofimov. *4D Monte Carlo simulation of proton beam scanning : modelling of variations in time and space to study the interplay between scanning pattern and time-dependent patient geometry*. Phys Med Biol, vol. 50, no. 5, pages 983–990, Mar 2005. (Cité en pages 205 et 207.)
- [Paganetti 2012] Harald Paganetti. *Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations*. Phys Med Biol, vol. 57, no. 11, pages R99–R117, Jun 2012. (Cité en page 204.)
- [Park *et al.* 2012] Peter C. Park, X Ronald Zhu, Andrew K. Lee, Narayan Sahoo, Adam D. Melancon, Lifei Zhang et Lei Dong. *A beam-specific planning target volume (PTV) design for proton therapy to account for setup and range uncertainties*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 82, no. 2, pages e329–e336, Feb 2012. (Cité en page 206.)
- [Phillips *et al.* 1992] M. H. Phillips, E. Pedroni, H. Blattmann, T. Boehringer, A. Coray et S. Scheib. *Effects of respiratory motion on dose uniformity with a charged particle scanning method*. Phys Med Biol, vol. 37, no. 1, pages 223–234, Jan 1992. (Cité en page 203.)
- [Richter *et al.* 2013] D. Richter, A. Schwarzkopf, J. Trautmann, M. Kr mer, M. Durante, O. J kel et C. Bert. *Upgrade and benchmarking of a 4D treatment planning system for scanned ion beam therapy*. Med Phys, vol. 40, no. 5, page 051722, May 2013. (Cité en page 205.)
- [Rietzel & Bert 2010] Eike Rietzel et Christoph Bert. *Respiratory motion management in particle therapy*. Med Phys, vol. 37, no. 2, pages 449–460, Feb 2010. (Cité en pages 27, 95, 206 et 207.)

- [Schaffner & Pedroni 1998] B. Schaffner et E. Pedroni. *The precision of proton range calculations in proton radiotherapy treatment planning : experimental verification of the relation between CT-HU and proton stopping power*. Phys Med Biol, vol. 43, no. 6, pages 1579–1592, Jun 1998. (Cité en page 205.)
- [Schneider et al. 2000] W. Schneider, T. Bortfeld et W. Schlegel. *Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions*. Phys Med Biol, vol. 45, no. 2, pages 459–478, Feb 2000. (Cité en page 200.)
- [Schulte et al. 2004] Reinhard Schulte, Vladimir Bashkirov, Tianfang Li, Zhengrong Liang, Klaus Mueller, Jason Heimann, Leah R. Johnson, Brian Keeney, Hartmut F.-W. Sadrozinski, Abraham Seiden, David C. Williams, Lan Zhang, Zhang Li, Steven Peggs, Todd Satogata et Craig Woody. *Conceptual Design of a Proton Computed Tomography System for Applications in Proton Radiation Therapy*. IEEE Transactions on Nuclear Science, vol. 51, no. 3, pages 866–872, 2004. (Cité en page 205.)
- [Seco et al. 2007] J. Seco, G. C. Sharp, J. Turcotte, D. Gierga, T. Bortfeld et H. Paganetti. *Effects of organ motion on IMRT treatments with segments of few monitor units*. Med Phys, vol. 34, no. 3, pages 923–934, Mar 2007. (Cité en page 204.)
- [Seco et al. 2009] Joao Seco, Daniel Robertson, Alexei Trofimov et Harald Paganetti. *Breathing interplay effects during proton beam scanning : simulation and statistical analysis*. Phys Med Biol, vol. 54, no. 14, pages N283–N294, Jul 2009. (Cité en page 204.)
- [Seppenwoolde et al. 2002] Yvette Seppenwoolde, Hiroki Shirato, Kei Kitamura, Shinichi Shimizu, Marcel van Herk, Joos V Lebesque et Kazuo Miyasaka. *Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 53, no. 4, pages 822–834, Jul 2002. (Cité en pages 26, 125, 129, 162 et 208.)
- [Siebers & Zhong 2008] Jeffrey V. Siebers et Hualiang Zhong. *An energy transfer method for 4D Monte Carlo dose calculation*. Med Phys, vol. 35, no. 9, pages 4096–4105, Sep 2008. (Cité en page 202.)
- [Steward & Koehler 1973] V. W. Steward et A. M. Koehler. *Proton Beam Radiography in Tumor Detection*. Science, vol. 179, no. 4076, pages 913–914, 1973. (Cité en page 205.)
- [Tashiro et al. 2013] Mutsumi Tashiro, Takayoshi Ishii, Jun-ichi Koya, Ryosuke Okada, Yuji Kurosawa, Keisuke Arai, Satoshi Abe, Yoshiaki Ohashi, Hirofumi Shimada, Ken Yusa, Tatsuki Kanai, Satoru Yamada, Hidemasa Kawamura, Takeshi Ebara, Tatsuya Ohno et Takashi Nakano. *Technical approach to individualized respiratory-gated carbon-ion therapy for mobile organs*. Radiol Phys Technol, vol. 6, no. 2, pages 356–366, 2013. (Cité en page 206.)
- [Urie et al. 1984] M. Urie, M. Goitein et M. Wagner. *Compensating for heterogeneities in proton radiation therapy*. Phys Med Biol, vol. 29, no. 5, pages 553–566, May 1984. (Cité en page 206.)
- [Venkat et al. 2008] Raghu B. Venkat, Amit Sawant, Yelin Suh, Rohini George et Paul J. Keall. *Development and preliminary evaluation of a prototype audiovisual bio-feedback device incorporating a patient-specific guiding waveform*. Phys Med Biol, vol. 53, no. 11, pages N197–N208, Jun 2008. (Cité en pages 68 et 208.)
- [Waghorn et al. 2013] Ben J. Waghorn, Robert J. Staton, Justin M. Rineer, Sanford L. Meeks et Katja Langen. *A comparison of the dosimetric effects of intrafraction motion on step-and-shoot, compensator, and helical tomotherapy-based IMRT*. J Appl Clin Med Phys, vol. 14, no. 3, page 4210, 2013. (Cité en page 204.)

- [Wang *et al.* 2011] Dongxu Wang, T Rockwell Mackie et Wolfgang A. Tomé. *Bragg peak prediction from quantitative proton computed tomography using different path estimates*. Phys Med Biol, vol. 56, no. 3, pages 587–599, Feb 2011. (Cité en page 205.)
- [Yang *et al.* 2010] M. Yang, G. Virshup, J. Clayton, X. R. Zhu, R. Mohan et L. Dong. *Theoretical variance analysis of single- and dual-energy computed tomography methods for calculating proton stopping power ratios of biological tissues*. Phys Med Biol, vol. 55, no. 5, pages 1343–1362, Mar 2010. (Cité en page 205.)
- [Yeo *et al.* 2012] U. J. Yeo, M. L. Taylor, J. R. Supple, R. L. Smith, L. Dunn, T. Kron et R. D. Franich. *Is it sensible to "deform" dose ? 3D experimental validation of dose-warping*. Med Phys, vol. 39, no. 8, pages 5065–5072, Aug 2012. (Cité en page 202.)
- [Zenklusen *et al.* 2010] S. M. Zenklusen, E. Pedroni et D. Meer. *A study on repainting strategies for treating moderately moving targets with proton pencil beam scanning at the new Gantry 2 at PSI*. Phys Med Biol, vol. 55, no. 17, pages 5103–5121, Sep 2010. (Cité en pages 203 et 207.)
- [Zhong & Siebers 2009] Hualiang Zhong et Jeffrey V. Siebers. *Monte Carlo dose mapping on deforming anatomy*. Phys Med Biol, vol. 54, no. 19, pages 5815–5830, Oct 2009. (Cité en page 202.)

Conclusion et perspectives

En radiothérapie, le cancer du poumon est associé à des taux de contrôle local médiocres. La difficulté de ce type de traitement est d'irradier des lésions relativement radio-résistantes entourées de parenchyme pulmonaire très radio-sensible. Ainsi, la délivrance de doses thérapeutiques suffisantes est souvent limitée par la taille des volumes cibles afin de maintenir le risque de complications à un niveau acceptable. La radiothérapie des tumeurs pulmonaires est entachée de nombreuses incertitudes qui doivent être prises en compte par des marges de sécurité, ce qui implique une augmentation de la taille des volumes cibles. L'enjeu est donc de mettre en œuvre des méthodes permettant de réduire les incertitudes, et donc la taille des volumes cibles. De plus, l'hadronthérapie peut permettre de mieux épargner les tissus sains par rapport à la radiothérapie par rayons X.

Cette thèse a porté sur la prise en compte des incertitudes et du mouvement respiratoire en radiothérapie par rayons X et en hadronthérapie. Bien qu'il constitue une source d'incertitudes, le mouvement respiratoire a été distingué des autres incertitudes en raison de ses particularités. En effet, la fréquence élevée (au regard de la durée du traitement) des variations géométriques et dosimétriques qui lui sont associées implique la mise en œuvre de méthodes de gestion spécifiques. Des stratégies complexes et parfois difficiles à mettre en œuvre ont été développées dans la littérature afin de limiter l'impact des mouvements respiratoires sur la qualité du traitement. Cependant, étant donné la variabilité des caractéristiques du mouvement tumoral en fonction du patient et de la localisation dans le poumon, des stratégies dites "passives", plus simples et plus robustes, peuvent être adéquates dans de nombreux cas si elles sont mises en œuvre de manière rationnelle. Ces stratégies consistent à prendre en compte le mouvement respiratoire par des marges de sécurité et à éventuellement le réduire lorsque cela est possible et nécessaire.

Les travaux présentés dans cette thèse se sont intéressés à la gestion du mouvement respiratoire de manière "passive", depuis l'acquisition des données anatomiques du patient jusqu'à la délivrance de la dose, au travers de différentes contributions.

Acquisition d'images TDM en présence de mouvements respiratoires

Nous avons dans un premier temps évalué l'influence de la présence d'artéfacts de mouvements dans les images TDM sur la qualité de la planification. Nous avons également proposé des méthodologies et des recommandations pour l'optimisation des paramètres d'acquisition ainsi qu'un algorithme original de détection automatique des artéfacts dans les images TDM 4D. La prochaine étape consiste à intégrer cet algorithme en routine

clinique. En analysant les images TDM 4D acquises (automatiquement envoyées sur une station dédiée), il pourra donner une alerte dans le cas d'images trop artéfactées avant qu'elles ne soient exportées vers les stations de planification. Les manipulateurs pourront alors se référer au radiothérapeute afin d'évaluer la nécessité de refaire une acquisition.

Malgré un ajustement correct des paramètres d'acquisition, les irrégularités de la respiration engendrent inévitablement des artéfacts. Comme mentionné au paragraphe 2.1.4, différentes méthodes ont été développées afin de réduire les artéfacts de mouvement, que ce soit par l'amélioration du tri des données ou par le traitement des images reconstruites. La manière la plus efficace pour réduire les artéfacts reste cependant de réduire les irrégularités de la respiration. Pour cela, la visualisation du signal respiratoire par le patient accompagnée d'instructions audio-visuelles est une méthode efficace. De plus, elle peut aussi être utilisée à chaque séance de traitement et permettre de réduire les variations inter- et intra-séances de la respiration, ce qui autorise une réduction des marges de sécurité et facilite la mise en œuvre de stratégies de traitement nécessitant un suivi du mouvement tumoral telles que le *gating* ou le *tracking*. La méthode utilisant plusieurs acquisitions TDM hélicoïdales rapides, l'acquisition simultanée d'un signal respiratoire, un processus de recalage déformable et un modèle de mouvement semble aussi être une approche prometteuse pour réduire les artéfacts de mouvement.

Variabilité inter-observateur de délinéation

Dans le cas du cancer du poumon, la délinéation de l'ITV peut être réalisée sur différentes images grâce à la TDM 4D. Nous avons évalué la variabilité inter-observateur de délinéation du GTV et de l'ITV en SBRT via une méthode originale permettant de l'intégrer dans le calcul des marges de sécurité. L'image MIP, éventuellement optimisée, s'est avérée être un bon compromis entre le temps nécessaire à la délinéation de l'ITV et la minimisation de la variabilité inter-observateur. Des algorithmes de recalage (rigide ou déformable) peuvent aussi être utilisés pour propager sur toutes les phases un contour tracé sur une seule ou à partir d'atlas anatomiques. Ils sont cependant sujets à des incertitudes supplémentaires inhérentes aux algorithmes de recalage, ce qui implique une inspection et éventuellement des modifications des contours générés.

Si la variabilité inter-observateur de délinéation est faible dans le cas de tumeur situées au milieu du parenchyme pulmonaire telles que celles traitées en SBRT, elle augmente considérablement pour des tumeurs avec atteinte médiastinale, envahissement ganglionnaire ou en présence d'atélectasie. Dans ces cas, la TEP est d'un intérêt majeur, en particulier la TEP 4D. Cependant, en raison des incertitudes associées à cette modalité (spécificité, résolution spatiale), elle ne peut être utilisée seule pour la délinéation mais constitue une aide à la localisation en complément d'autres modalités d'imagerie telles que la TDM ou l'IRM.

La compression abdominale

Nous avons proposé une étude visant à évaluer l'impact de l'utilisation d'un système de compression abdominale afin de limiter l'amplitude du mouvement respiratoire. Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence un gain substantiel en termes d'épargne dosimétrique du tissu pulmonaire sain en SBRT. En effet, si la compression peut engendrer une réduction significative de l'amplitude du mouvement tumoral dans certaines régions du poumon (lobe inférieur), elle présente aussi l'inconvénient de réduire le volume pulmonaire. De cette façon, le gain obtenu sur l'exposition du tissu pulmonaire sain est limité.

La réduction significative de l'amplitude du mouvement tumoral dans certaines régions du poumon représente cependant un avantage certain en hadronthérapie. La quantification du gain apporté par la compression abdominale en hadronthérapie peut donc faire l'objet d'une future étude.

Mouvement respiratoire et marges de sécurité

La planification de la dose sur l'ITV implique une irradiation importante des tissus sains sur la trajectoire de la tumeur. La stratégie *mid-position* permet de réduire les marges de sécurité tout en conservant une couverture dosimétrique correcte. Les marges sont calculées selon la recette de van Herk et l'image de *mid-position* est obtenue à partir de recalages déformables des images TDM 4D.

Une partie du travail de la thèse a consisté à participer à l'élaboration d'une étude clinique visant à comparer les deux stratégies, ITV et *mid-position*. Elle permettra notamment d'évaluer la faisabilité de la mise en œuvre de la stratégie *mid-position*, d'évaluer un algorithme de recalage déformable en conditions cliniques, et d'identifier les patients pour lesquels la toxicité peut être réduite grâce à la réduction des marges de sécurité. Cette étude a été l'occasion de faire passer en clinique les développements d'une équipe de recherche avec le minimum d'impact sur la routine. Elle souligne également l'importance de la recherche translationnelle pour l'amélioration des traitements. L'expérience sur les premiers patients montre qu'en moyenne les volumes cibles sont réduits pour la stratégie *mid-position* par rapport à la stratégie ITV mais une partie de cette réduction est attribuable aux incertitudes de délinéation. Étant donné la taille importante des volumes cibles, les possibilités d'escalade de dose semblent limitées avec une technique conformationnelle classique. Il serait donc intéressant d'évaluer ces possibilités avec une technique par modulation d'intensité (IMRT ou IMAT).

Le formalisme de calcul des marges proposé par van Herk suppose une densité de probabilité gaussienne de la combinaison des différentes erreurs. Cette supposition est acceptable tant qu'aucune des erreurs avec une distribution non-gaussienne n'exerce une influence significativement plus grande que les autres. Dans la plupart des cas, le mouvement respiratoire a une distribution de probabilité non-gaussienne et asymétrique, pouvant invalider la recette pour des mouvements tumoraux fortement asymétriques et de grande amplitude. De plus, la réduction des irrégularités de la respiration comme mentionner précédemment (guidage audio-visuel du patient) peut accentuer l'asymétrie de la distribution du mouvement respiratoire. Dans ces cas, la marge du côté de l'expiration peut être surestimée. Nous avons proposé un modèle numérique afin de prendre en compte l'asymétrie de la distribution de probabilité du mouvement respiratoire dans le calcul des marges. Ce modèle a été construit à l'aide de simulations. Un futur travail pourra donc valider le modèle par des mesures sur fantôme dynamique à l'aide de films gafchromiques.

Une piste de développement serait d'envisager une stratégie de planification sans marges en intégrant par exemple les champs de vecteurs de déformation obtenus à partir d'une acquisition TDM 4D dans un processus d'*optimisation robuste*. Ceci permettrait notamment de prendre en compte les caractéristiques de la distribution du mouvement dans l'optimisation.

L'hadronthérapie

En hadronthérapie, la prise en compte du mouvement respiratoire par des marges de sécurité doit faire l'objet de considérations spécifiques en plus de celles décrites dans les

paragraphes précédents. Étant donné la sensibilité de la dose aux variations de densité sur le parcours du faisceau, les marges doivent être définies de manière spécifique à chaque faisceau, séparément dans chaque direction relative au faisceau. Nous avons illustré l'influence des mouvements respiratoires sur le parcours du faisceau au travers d'un exemple de calcul de dose 4D pour un patient atteint d'un cancer pulmonaire à l'aide du code de simulation Monte-Carlo GATE. De plus, dans le cas de faisceaux scannés, les interférences des mouvements simultanés du volume cible et du faisceau provoquent de fortes hétérogénéités de la dose délivrée au volume cible. Nous avons simulé l'effet de ces interférences ainsi que l'intérêt d'une méthode de re-balayage adaptée pour rétablir l'homogénéité à l'aide d'un outil développé au cours de ce doctorat.

En termes de perspectives, l'intégration de la FDP du mouvement (comme cela est fait en radiothérapie par photons) et de la FDP du WEPL dans des recettes de marges pourrait permettre de définir des marges de sécurité rationnelles respectivement dans les directions perpendiculaire et parallèle au faisceau. De plus, la méthodologie utilisée pour le développement du modèle évoqué dans le paragraphe précédent pourrait être utilisée dans le cas de distributions asymétriques. Ce travail pourra d'ailleurs s'appuyer sur les données de l'étude clinique évoquée dans le paragraphe précédent visant à évaluer une méthode de définition rationnelle des marges de sécurité en radiothérapie par photons. Ainsi, une comparaison dosimétrique entre l'hadronthérapie (protonthérapie dans un premier temps) et la radiothérapie par photons pourra être menée via des calculs de dose 4D sur un nombre important de patients dans le cadre de la définition de marges rationnelles prenant en compte les FDP du mouvement et du WEPL pour des cancers bronchiques localement avancés. L'optimisation robuste pourrait également permettre de prendre en compte les FDP du mouvement et du WEPL en IMPT. Les simulations devront cependant être validées par des mesures sur fantôme dynamique.

Conclusion générale

Les travaux présentés dans cette thèse soulignent que l'expérience des traitements modernes du cancer du poumon en radiothérapie par photons constitue une base solide pour l'hadronthérapie. Des problématiques telles que l'acquisition des données anatomiques du patient en présence de mouvement respiratoire ou la prise en compte des variations inter-observateurs de délinéation sont directement transposables à l'hadronthérapie. D'autres comme la définition de marges de sécurité rationnelles nécessitent d'être adaptées, mais le cadre théorique développé en radiothérapie par photons peut servir de point de départ. De plus, des techniques comme la compression abdominale dont l'intérêt est discutable en radiothérapie par photons peuvent s'avérer intéressantes en hadronthérapie.

Enfin, grâce aux importants efforts réalisés, la radiothérapie occupe aujourd'hui une place importante parmi les différentes modalités de traitement (chirurgie, chimiothérapie). Les développements ont permis d'améliorer les taux de survie, en particulier pour les lésions de stades précoces pouvant être traitées en SBRT avec des taux de contrôle local équivalents à la chirurgie. Pour les cancers bronchiques de stades plus avancés une piste consiste à réaliser une escalade de dose restreinte aux zones actives en imagerie métabolique. Cette technique pourrait d'ailleurs faire partie du champ d'application de l'hadronthérapie. Les avancées réalisées ont considérablement amélioré la prise en charge des patients atteints d'un cancer du poumon mais elles ne doivent pas faire oublier que la meilleure arme contre le cancer du poumon reste aujourd'hui la prévention contre le tabac.

Bibliographie personnelle

Article de revue internationale

[Bouilhol *et al.* 2013] Gauthier Bouilhol, Myriam Ayadi, Simon Rit, Sheeba Thengumpallil, Joël Schaerer, Jef Vandemeulebroucke, Line Claude et David Sarrut. *Is abdominal compression useful in lung stereotactic body radiation therapy ? A 4DCT and dosimetric lobe-dependent study*. Phys Med, vol. 29, no. 4, pages 333–340, Jun 2013. (Cité en page 145.)

Article de revue nationale française

[Ayadi *et al.* 2011] M. Ayadi, G. Bouilhol, L. Imbert, C. Ginestet et D. Sarrut. *[Scan acquisition parameter optimization for the treatment of moving tumors in radiotherapy]*. Cancer Radiother, vol. 15, no. 2, pages 115–122, Apr 2011. (Cité en pages 66 et 69.)

Articles de conférences internationales avec comité de sélection

[Bouilhol *et al.* 2010] G. Bouilhol, M. Ayadi, J. Schaerer, L. Claude et D. Sarrut. *Is the use of an abdominal compression relevant in lung Stereotactic Body Radiation Therapy ?* In XVIth International Conference on the use of Computers in Radiation Therapy ICCR, 2010. (Cité en page 145.)

[Rit *et al.* 2011] S. Rit, R. Pinho, V. Delmon, M. Pech, G. Bouilhol, J. Schaerer, B. Navalpakkam, J. Vandemeulebroucke, P. Seroul et D. Sarrut. *VV, a 4D slicer*. In Medical Imaging and Computer-Assisted Intervention MICCAI, Fourth International Workshop on Pulmonary Image Analysis, pages 171–175, 2011. (Cité en pages 81 et 175.)

Résumés de conférences internationales avec comité de sélection

[Ayadi *et al.* 2009] M. Ayadi, L. Imbert, G. Bouilhol, C. Ginestet et D. Sarrut. *Optimization of three-dimensional Computed Tomography (3D CT) scan parameters for imaging moving lung tumors*. In 10th Biennial ESTRO Conference on Physics and Radiation Technology for Clinical Radiotherapy, 2009. (Cité en page 69.)

[Bouilhol *et al.* 2009] G. Bouilhol, M. Ayadi, N.H. Hau, F. Gassa, D. Sarrut, C. Ginestet et L. Claude. *Stereotactic Body Radiation Therapy for NSCLC : Quantification of baseline shifts with CBCT and dosimetric consequences*. In 10th Biennial ESTRO

- Conference on Physics and Radiation Technology for Clinical Radiotherapy, 2009. (Cité en page 169.)
- [Bouilhol *et al.* 2010] G. Bouilhol, A. Arnaud, J. Leseur, M. Ayadi, D. Sarrut et L. Claude. *Interobserver Variability in NSCLC Target Delineation for Stereotactic Body Radiation Therapy : A Four-dimensional Analysis*. In Int J Radiat Oncol Biol Phys, editeur, 52nd Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology ASTRO, volume 78, page S790, 2010. (Cité en page 113.)
- [Bouilhol *et al.* 2012] G. Bouilhol, S. Rit, M. Ayadi et D. Sarrut. *Margin calculation for temporally asymmetric respiratory motion*. In Radiother Oncol, editeur, ESTRO 31 Conference, volume 101, page S157, 2012. (Cité en page 180.)
- [Bouilhol *et al.* 2013] G. Bouilhol, M. Ayadi, R. Pinho, S. Rit et D. Sarrut. *Motion artefact detection in four-dimensional computed tomography images*. In International Conference on the use of Computers in Radiation Therapy ICCR, 2013. (Cité en page 88.)
- [Pinho *et al.* 2012] R. Pinho, S. Rit, G. Bouilhol, M. Ayadi, M.C. Biston, L. Claude et D. Sarrut. *Phase II clinical trial comparing Mid-position with internal target volume treatment planning*. In ESTRO 31 Conference, 2012. (Cité en page 170.)

Résumés de conférences nationales françaises avec comité de sélection

- [Bouilhol *et al.* 2011a] G. Bouilhol, M. Ayadi, J. Schaerer, L. Claude et D. Sarrut. *Abdominal compression effectiveness for lung stereotactic body radiation therapy*. In 3èmes Journées Médico-Scientifiques du Centre Léon Bérard, 2011. (Cité en page 145.)
- [Bouilhol *et al.* 2011b] G. Bouilhol, S. Rit, M. Ayadi, R. Pinho, L. Claude et D. Sarrut. *Mid-position strategy for moving lung tumors : methodology and issues*. In Phys Med, editeur, 50èmes Journées Scientifiques de la Société Française de Physique Médicale, volume 27, Supplement 1, page S12, 2011. (Cité en page 170.)
- [Pinho *et al.* 2012] R. Pinho, S. Rit, G. Bouilhol, M. Ayadi, M.C. Biston, V. Delmon, L. Claude et D. Sarrut. *Randomized Phase II clinical trial comparing Mid-position versus internal target volume treatment planning*. In 4èmes Journées Médico-Scientifiques du Centre Léon Bérard, 2012. (Cité en page 170.)
- [Thengumpallil *et al.* 2010] S. Thengumpallil, G. Bouilhol et M. Ayadi. *Non-small cell lung cancer stereotactic body radiation therapy : Interest and example of 4D computed tomography*. In 49èmes Journées Scientifiques de la Société Française de Physique Médicale, 2010. (Cité en page 145.)
- [Tiv *et al.* 2011] P. Tiv, G. Bouilhol, M. Ayadi, C. Ginestet et D. Sarrut. *Lung 4D Computed Tomography : movement artefacts and consequences*. In Phys Med, editeur, 50èmes Journées Scientifiques de la Société Française de Physique Médicale, volume 27, Supplement 1, page S13, 2011. (Cité en page 79.)

Annexes

Annexe 1 : Quantification du "baseline shift" inter-séance et conséquences dosimétriques

Stereotactic Body Radiation Therapy for NSCLC : Quantification of baseline shifts with CBCT and dosimetric consequences



G. BOUILHOL, M. AYADI, N.H. HAU, F. GASSA, D. SARRUT, C. GINESTET
and L. CLAUDE

RADIOTHERAPY DEPARTMENT LEON BERARD ANTICANCER CENTER, 28 rue Laennec, 69373 LYON - France
E-Mail : gauthier.bouilhol@gmail.com

Creatis

Introduction

Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) is an effective alternative for inoperable patients with non small cell lung cancers (NSCLC). Inter-fraction breathing variations can occur over the course of the treatment.

-> **Baseline shifts = inter-fraction variations of the average tumor position relatively to the bony structures.**

The use of daily cone-beam CT image guidance (CBCT) allows us to correct for potential inter-fraction baseline shifts. The principle is to perform rigid soft tissue registration between each cone-beam CT acquired before each fraction and the planning CT.

**What would have been the consequences of the baseline shifts if no correction would have been applied ?
=> Retrospective study for a series of patients treated by SBRT**

Goals:

- 1/ To quantify the inter-fraction baseline shifts.
- 2/ To evaluate the dosimetric consequence on the volume and dose coverage.

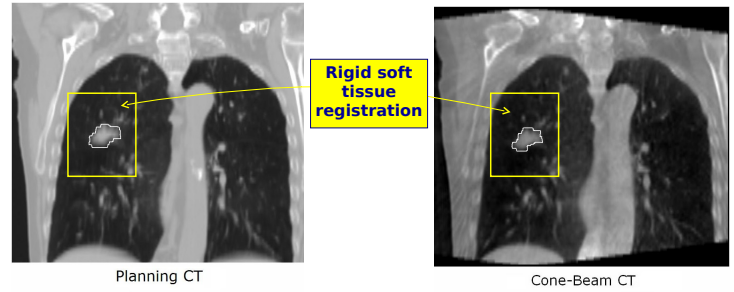


Figure 1 : Baseline shifts correction method at our institute.

Patients

10 patients with T1-T2N0 NSCLC were immobilized in a Stereotactic Body Frame™ (SBF, Elekta).



Figure 2 : Stereotactic Body Frame™ for SBRT treatments.

Treatment plan : Twelve 6MV photon coplanar beams
CBCT image guidance on tumor region
4 fractions
48Gy prescribed on the 70% (\pm 4%) isodose line
(normalization to 100% at the isocenter)

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Localisation	UL	UR	UL	UR	LL	UR	MR*	LL	UR	LL*
Tumor size (cc)	5.7	9.2	1.3	1.0	0.4	3.4	7.5	47.7	12.3	1.0

* Only one lung

Table 1 : Patient characteristics : Tumor sizes in cc and lobe localisation in terms of Upper (U), Lower (L), Median (M) and Right (R), Left (L).

Methods

- 1) Planning CT and CBCT exported to a FOCAL™ workstation (CMS).
- 2) Rigid bony registration planning CT / CBCT.
- 3) Gross Tumor Volume (GTV) delineated on the planning CT and on each CBCT by the same physician.

Planning Target Volume (PTV) :

- = GTV + 8mm (cranio-caudal),
- = GTV + 5mm (antero-posterior and left-right).

- 4) All contours exported onto the planning CT images.

- 5) Dose calculation with a XIO™ workstation (CMS), using a superposition algorithm and a 2mm grid calculation.

Results (1)

Baseline shift = offset between the geometrical centre of the GTV/CBCT and the GTV/planning CT.

Baseline shifts in mm	LR	CC	AP	3D
Max	-3.4	-7.5	8.0	9.5
Min	-0.1	0.0	0.0	0.4
Group Mean (GM)	0.0	-0.3	1.4	4.1
Σ	1.4	2.5	2.4	1.8
σ	0.9	2.2	1.8	1.7

Table 2 : Inter-fraction baseline shifts measured in the 3 directions: medio-caudal (CC), antero-posterior (AP), left-right (LR) and in 3D. The results are presented in terms of mean and standard deviation.

Results (2)

The results were found to agree with those obtained by Sonke et al. [1]: the smallest errors are observed in LR direction and the largest in the CC and AP direction.

The dosimetric impact of tumor baseline shifts on the GTV and the PTV was analysed with dose-volume histograms (DVHs) :

Volume coverage loss = variation of the part of each CBCT volume being out of the isodose line covering 99% of the planning volume.

Dose coverage loss = variation between the minimum dose received by each CBCT volume and the one of the planning volume.

	Volume coverage loss in %		Dose coverage loss in %	
	GTV	PTV	GTV	PTV
Max	46.32	29.20	68.45	84.48
Min	0.00	0.00	0.00	0.00
Mean	8.71	6.73	10.73	28.39
SD	11.65	8.08	15.03	27.98

Table 3 : Dosimetric impact of inter-fraction tumor baseline shifts on the GTV and the PTV.

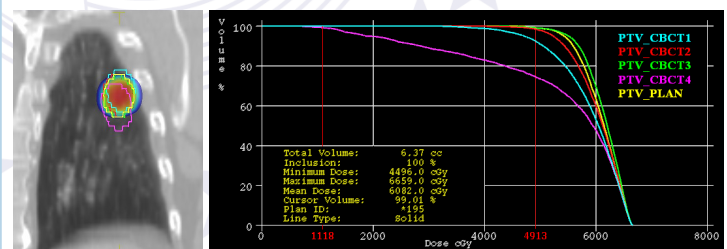


Figure 3 : DVHs and dose distribution illustrating the worst case for the PTV dose coverage loss (patient 5). Visualisation of the doses received by 99% of the PTV_PLAN (4913 cGy) and the PTV_CBCT4 (1118 cGy).

Conclusion

> Important inter-fraction tumor baseline shifts were observed in our group of ten patients. We can think they are due to both the patient respiratory motion variability and to a non perfect reproducibility of the abdominal compression.

> These can lead to considerable volume and dose coverage losses for the GTV and the PTV if not compensated before each fraction. This particularly affects small tumors having large baseline shifts regarding to their dimensions.

> Inter-fraction tumor baseline shifts should explicitly be taken into account with additional margins **when no daily soft tissue imaging is performed.**